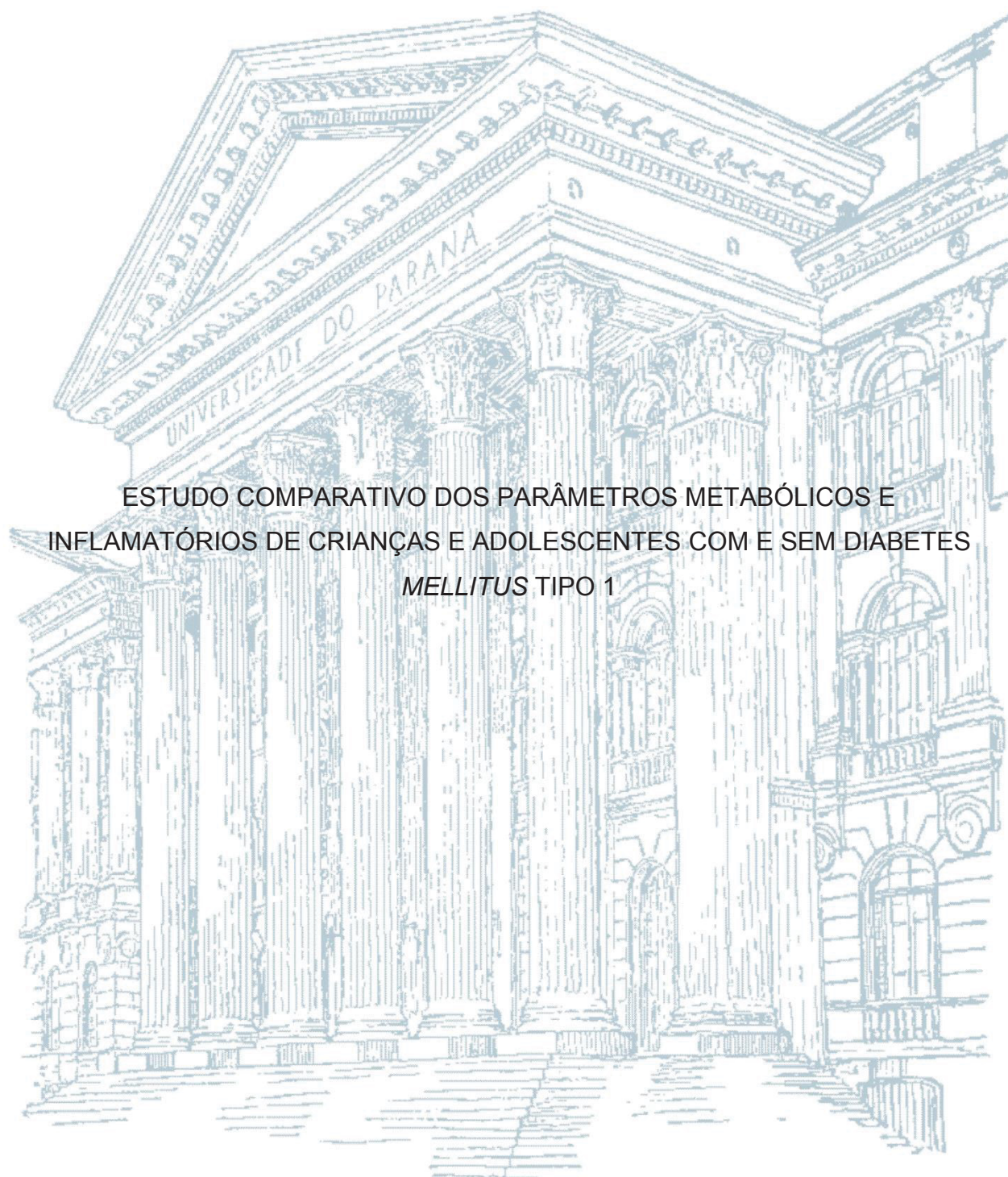


UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

BLANCA LIDA NALIN GALLEGOS



ESTUDO COMPARATIVO DOS PARÂMETROS METABÓLICOS E  
INFLAMATÓRIOS DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM E SEM DIABETES  
*MELLITUS* TIPO 1

CURITIBA

2020

BLANCA LIDA NALIN GALLEGOS

ESTUDO COMPARATIVO DOS PARÂMETROS METABÓLICOS E  
INFLAMATÓRIOS DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM E SEM DIABETES  
*MELLITUS* TIPO 1

Dissertação apresentada como requisito parcial à  
obtenção do grau de Mestre em Ciências  
Farmacêuticas, no Curso de Pós-Graduação em  
Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde,  
da Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Dayane Alberton  
Coorientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Amanda Rabello Crisma

CURITIBA

2020

Gallegos, Blanca Lida Nalin

Estudo comparativo dos parâmetros metabólicos e inflamatórios de crianças e adolescentes com e sem diabetes *mellitus* tipo 1 [recurso eletrônico] / Blanca Lida Nalin Gallegos – Curitiba, 2020.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas.

Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, 2020.

Orientadora: Profa. Dra. Dayane Alberton

Coorientadora: Profa. Dra. Amanda Rabello Crisma

1. Diabetes mellitus tipo 1. 2. Sobrepeso. 3. Inflamação. I. Alberton, Dayane.  
II. Crisma, Amanda Rabello. III. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

CDD 618.924622



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS  
FARMACÊUTICAS - 40001016042P8

## TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **BLANCA LIDIA NALIN GALLEGOS** intitulada: **Estudo Comparativo dos Parâmetros Metabólicos e Inflamatórios de Crianças e Adolescentes com e sem Diabetes mellitus tipo 1**, sob orientação da Profa. Dra. DAYANE ALBERTON, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 21 de Fevereiro de 2020.

DAYANE ALBERTON

Presidente da Banca Examinadora (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

YANNA DANTAS RATTMANN

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

MAUREN JSFER ANGHEBEM

Avaliador Externo (PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ)

Dedico este trabalho aos meus avós, Juan Bolivar Gallegos Martinez, Urgel Nalin, Blanca Lida Gallegos de Herrera e Leonor Machado Nalin, que desde sempre incentivaram seus filhos a estudar e se dedicar.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por ter me dado força e inspiração para chegar até aqui. Agradeço aos meus pais, Alejandro Magno Gallegos Herrera e Dileimar Machado Nalin, que sempre me inspiram e auxiliam a ser uma pessoa melhor em todos os âmbitos. Obrigada pela confiança, conselhos, palavras de alento e amor sempre. Tenho plena consciência que sem vocês não estaria aqui! Agradeço também a toda minha família, por se fazer presente em todos os momentos de minha vida, sejam eles bons ou ruins, sempre seguimos em frente unidos, com fé e amor. Aos meus amigos também deixo minha gratidão, obrigada pela compreensão durante meses de *stress* e desânimo generalizado. Em especial, Bortolo Isoppo, Adriana Furtado, Anderson Tagamori, André Zinco, Felipe Ramiro, Fernanda Pasqualim, Igor Negrello, Igor Falvino, Joyce Tagamori, Juliana Atherino, Larissa Antoniacomi, Luana Dutra, Natalia Sfeir, Raquel Harano e Renata Tambani. As minhas guias espirituais e científicas: Bruna Martins, Liliane de Paula Silva e Susan Webber, deixo o meu mais sincero “obrigada!” Com toda a certeza, a minha vivência em laboratório foi mais bem aproveitada pela nossa troca de plasmídeos!

Agradeço imensamente minha orientadora a profa. Dra. Dayane Alberton, primeiramente por ter aceitado me orientar, por acreditar no meu potencial e por me orientar verdadeiramente, não só no âmbito acadêmico, mas também abrindo meus olhos para vida! Foi e ainda é muito prazeroso aprender com você Day! Agradeço a minha coorientadora, a profa. Dra. Amanda Rabello Crisma, por aceitar fazer parte da minha tutela. Agradeço também ao Prof. Dr. Railson Henneberg, por me abrir as portas do HC, bem como a Dra. Luana Assis, que possibilitou horas a fio de pesquisa em prontuários e a profissional de saúde Maria de Assis, que possibilitou a captação de pacientes para este estudo.

Agradeço a Universidade Federal do Paraná e as instituições de fomento: CAPES e CNPq, pelo incentivo a pesquisa mesmo em tempos de vacas magras.

Agradeço por fim, todas as crianças e adolescentes que decidiram participar deste experimento, sem vocês, a ciência não estaria sendo feita!

OBRIGADA!



## RESUMO

Em crianças e adolescentes, a obesidade e o diabetes autoimune são consideradas as condições dismetabólicas mais comuns. Um papel importante é desempenhado pela inflamação crônica subclínica, que em ambas as condições pode desencadear comorbidades ao longo da vida. Portanto, o objetivo do presente estudo foi comparar o perfil antropométrico, metabólico e inflamatório de crianças e adolescentes com e sem diabetes mellitus tipo 1 (DM1). Após aprovação em comitê de ética, 162 crianças e adolescentes controles e 143 indivíduos com DM1 foram selecionados e sub agrupados de acordo com o parâmetro IMCz em indivíduos eutróficos e com sobrepeso. Os dados antropométricos foram obtidos através de entrevista e acesso aos prontuários médicos. Os analitos insulina, peptídeo-C, leptina, interleucina- 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ) foram quantificados através do kit ELISA MILLIPEX® MAP Multiplex (HMHEMAG-34K, MERK Millipore - EUA). Após a análise estatística com os softwares *Statistica* (StatSoft®, Inc. Tulsa, OK) e *GraphPad Prism* (GraphPad Software, La Jolla, CA), os principais achados foram: (1) O perfil lipídico dos pacientes com DM1 não mostrou diferenças significativas em relação ao grupo controle, exceto para o parâmetro triglicerídeos, cuja concentração foi menor no grupo com DM1. (2) Os parâmetros insulina e peptídeo-C categorizaram adequadamente os grupos controle e com DM1, pois as concentrações desses analitos foram menores no grupo com DM1, independente da condição de eutrofia e sobrepeso. (3) Uma correlação positiva entre os parâmetros de peptídeo-C e insulina foi mantida em todos os grupos estudados. (4) Por outro lado, a maioria das correlações entre os parâmetros antropométricos, bioquímicos, metabólicos e inflamatórios foram perdidas quando comparada com o grupo controle. (5) As concentrações dos parâmetros IL-6 e TNF- $\alpha$  não foram diferentes entre os grupos estudados. (6) Os resultados obtidos para insulina, peptídeo-C e Hb1AC indicaram que a insulino terapia das crianças e adolescentes com DM1 deve ser otimizada. Além disso, o parâmetro leptina apresentou associação positiva com insulina e peptídeo-C apenas nos grupos controles eutróficos e com sobrepeso e, portanto, poderia ser um biomarcador no diagnóstico e monitoramento do DM1.

**Palavras-chave:** Diabetes *mellitus* tipo 1; Sobrepeso; Inflamação.

## ABSTRACT

In children and adolescents, obesity and autoimmune diabetes are considered the most common dysmetabolic conditions. An important role is played by chronic subclinical inflammation in both conditions, which can trigger comorbidities throughout life. Therefore, the aim of the present study was to compare the anthropometric, metabolic and inflammatory profile of children and adolescents with and without type 1 diabetes mellitus (T1D). After approval by the ethics committee, 162 children and adolescents with no DM1 and 143 with DM1 were selected and subgrouped according to the BMIz parameter in eutrophic and overweight individuals. Anthropometric data were obtained through interviews and previous medical records. The parameters of insulin, C-peptide, leptin interleukin-6 (IL-6) and Tumor Necrosis Factor alpha (TNF- $\alpha$ ) were quantified using the ELISA MILLIPEX® MAP Multiplex kit (HMHEMAG-34K, MERK Millipore - EUA). After statistical analysis with the software Statistica (StatSoft®, Inc. Tulsa, OK) and GraphPad Prism (GraphPad Software, La Jolla, CA), the main findings were: (1) The lipid profile of diabetic patients did not show significant differences compared to the control group, except for the triglycerides parameter, whose concentration was lower in the diabetic group. (2) The insulin and C-peptide parameters adequately categorized the diabetic and control groups, since the concentrations of these analytes were lower in the diabetic group, regardless the eutrophic or overweight condition. (3) The correlation between these two parameters was maintained in all groups studied. (4) On the other hand, most of the correlations between anthropometric, biochemical, metabolic and inflammatory parameters were lost when compared to the non-diabetic group. (5) The concentrations of the IL-6 and TNF- $\alpha$  parameters were not different between the groups studied. (6) The results obtained for insulin, C-peptide and Hb1AC obtained indicated that insulin therapy for diabetic children and adolescents should be adjusted. In addition, the leptin parameter showed a positive association with insulin and C-peptide only in the eutrophic and overweight non-diabetic groups and therefore, it could be a biomarker in the diagnosis and monitoring of type 1 diabetes.

**Key-words:** Type 1 diabetes *mellitus*, Overweight, Inflammation.



## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - MAPA GEOGRÁFICO DE TAXAS DE INCIDÊNCIA DE DIABETES TIPO 1 EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES DE 0 A 14 ANOS EM 2019 POR 100.000 HABITANTES .....	14
FIGURA 2 – DESENVOLVIMENTO DO DIABETES <i>MELLITUS</i> AUTOIMUNE .....	17
FIGURA 3 – FISIOPATOLOGIA DO DIABETES <i>MELLITUS</i> AUTOIMUNE .....	19
FIGURA 4 - EXPERIMENTOS DE PARABIOSE COM CAMUNDONGOS OB/OB, DB/DB E NORMAIS .....	24
FIGURA 5 - CASCATA DE SINALIZAÇÃO DA LEPTINA MEDIADA PELA VIA JAK/STAT.....	27
FIGURA 6 - INTERAÇÃO DA LEPTINA COM O SISTEMA IMUNE INATO E ADAPTATIVO.....	30

## LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 – CORRELAÇÕES ENTRE INSULINA SÉRICA DE JEJUM (ng/mL) E PEPTÍDEO-C (ng/mL) SÉRICO DE JEJUM NOS GRUPOS NÃO DIABÉTICOS E DIABÉTICOS DO TIPO 1 COM EUTROFIA E SOBREPESO .....	58
GRÁFICO 2 - CORRELAÇÕES ENTRE O PARÂMETRO DE LEPTINA (ng/mL) E INSULINA (ng/mL) SÉRICAS DE JEJUM NOS GRUPOS NÃO DIABÉTICOS E DIABÉTICOS DO TIPO 1 COM EUTROFIA E SOBREPESO .....	62
GRÁFICO 3 - CORRELAÇÕES ENTRE O PARÂMETRO DE LEPTINA (ng/mL) E PEPTÍDEO-C (ng/mL) SÉRICOS DE JEJUM NOS GRUPOS NÃO DIABÉTICOS E DIABÉTICOS DO TIPO 1 COM EUTROFIA E SOBREPESO .....	63
GRÁFICO 4 - CORRELAÇÕES ENTRE O PARÂMETRO DE IMC (kg/m <sup>2</sup> ) E LEPTINEMIA (ng/mL) SÉRICA DE JEJUM NOS GRUPOS NÃO DIABÉTICOS E DIABÉTICOS DO TIPO 1 COM EUTROFIA E SOBREPESO .....	68

## LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - CLASSIFICAÇÃO ETIOLÓGICA DO DIABETES <i>MELLITUS</i> .....	9
QUADRO 2 - CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA O DIABETES <i>MELLITUS</i> .....	12
QUADRO 3 - <i>RANKING</i> MUNDIAL DOS TRÊS PAÍSES COM MAIOR INCIDÊNCIA E PREVALÊNCIA DE CASOS DE <i>DIABETES MELLITUS</i> TIPO 1 EM PACIENTES COM IDADE INFERIOR A 15 ANOS NO ANO DE 2019.....	15
QUADRO 4 – CLASSIFICAÇÃO DA CONDIÇÃO DE NUTRIÇÃO PARA AS IDADES DE 5 A 19 ANOS SEGUNDO A ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE.....	36
QUADRO 5 – VALORES DE REFERÊNCIA PARA LÍPIDES E LIPOPROTEÍNAS PARA CRIANÇAS E ADOLESCENTES.....	50

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1– COMPARAÇÃO ANTROPOMÉTRICA E BIOQUÍMICA ENTRE O GRUPO DM1 E GRUPO CONTROLE DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES.....	43
TABELA 2 – COMPARAÇÃO DE PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS ENTRE OS GRUPOS ESTUDADOS.....	47
TABELA 3 - COMPARAÇÃO DE PARÂMETROS BIOQUÍMICOS ENTRE GRUPOS NÃO DIABÉTICOS E DIABÉTICOS EUTRÓFICOS E COM SOBREPESO .....	49
TABELA 4 - CORRELAÇÕES ENTRE OS PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS, BIOQUÍMICOS E METABÓLICOS NOS GRUPOS ESTUDADOS .....	57

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABESO	- Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica
ADA	- <i>American Diabetes Association</i> / Associação Americana de Diabetes
AgRP	- Peptídeo Relacionado Agouti
AMP	- Adenosina Monofosfato
AMPK	- Adenosina Quinase
AP-1	- <i>Activation Potein 1</i> / Proteína Ativadora 1
CAD	- Cetoacidose Diabética
CART	- Transcritos Regulados por Cocaína e Anfetamina
CCD	- Cromatografia em Camada Delgada
Células NK	- Células <i>Natural Killer</i>
DAMP	- <i>Damage-associated Molecular Pattern</i> / Padrões Moleculares Associados a Danos
DCCT	- <i>Diabetes Control and Complications Trial</i> / Triagem de controle do diabetes e suas complicações
DM	- Diabetes <i>mellitus</i>
DM1	- Diabetes <i>mellitus</i> tipo 1
DM1A	- Diabetes <i>mellitus</i> tipo 1 Autoimune
DM1B	- Diabetes <i>mellitus</i> tipo 1 Idiopática
DM2	- Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2
DMG	- Diabetes <i>mellitus</i> gestacional
DNA	- Ácido Desoxirribonucleico
DP	- Desvio Padrão
DPP-4	- Dipeptidil Peptidase
EDTA	- Ácido Etilenodiamino Tetra-acético
GAD65A	- Autoanticorpo contra a Descarboxilase do Ácido Glutâmico 65
GLP-1	- <i>Glucagon Like Peptide 1</i> / Peptídeo Semelhante ao Glucagon 1
GLUT-4	- Transportador de Glicose Tipo 4
HbA1C	- Hemoglobina Glicada
HC-UFPR	- Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

HDL-c	- Colesterol de Alta Densidade
HLA	- <i>Human Leukocyte Antigen</i> / Antígeno Leucocitário Humano
hs-CRP	- Proteína C Reativa Ultrassensível
IA2A	- Autoanticorpo contra a Proteína Tirosina Fosfatase IA2
IAA	- Autoanticorpo contra Insulina
ICA	- Autoanticorpo contra Células da Ilhotas de Langerhans
IDF	- <i>International Diabetes Federation</i> / Federação Internacional do Diabetes
IDL-c	- Colesterol de Densidade Intermediária
IFN- $\gamma$	- Interferon gama
IL	- Interleucina
IL-1 $\beta$	- Interleucina 1 beta
IL-6	- Interleucina 6
IL-6R	- Receptor de IL- 6
IMC	- Índice de Massa Corpórea
IMCz	- Escore Z do Índice de Massa Corpórea
IRS	- Substrato do Receptor de Insulina
ISPAD	- <i>International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes</i> / Sociedade Internacional para Diabetes Pediátrico e Adolescente
JAK/STAT	- Via de Sinalização Intracelular Janus Quinase / Transdutores de Sinal e Ativadores de Transcrição
K <sub>2</sub> EDTA	- EDTA dipotássico
LDL-c	- Colesterol de Baixa Densidade
LEP	- Leptina
LEPR	- Receptor de Leptina
MAPK	- Quinases Ativadas por Mitógenos
MHC	- <i>Major Histocompatibility Complex</i> / Complexo Maior de Histocompatibilidade
miRNA	- Micro RNA
MODY	- <i>Mature Onset Diabetes of the Young</i> / Diabetes Infanto-juvenil Manifesto em Adultos
NF- $\kappa$ B	- Fator Nuclear Kappa B
NPY	- Neuropeptídeo Y



NGSP	- <i>National Glycohemoglobin Standardization Program</i> / Programa Nacional de Normatização da Glicohemoglobina
OMS	- Organização Mundial de Saúde
PAMP	- <i>Patogen-associated Molecular Pattern</i> / Padrões Moleculares Associados a Patógenos
PI3K	- Fosfatidilinositol 3 Quinase
POMC	- Pro-opiomelanocortina
RNA	- Ácido Ribonucleico
SBD	- Sociedade Brasileira de Diabetes
sIL-6R $\alpha$	- Receptor Solúvel de IL-6
SNC	- Sistema Nervoso Central
T CD4+	- Linfócitos T auxiliares
T CD8+	- Linfócitos T Citotóxicos
TG	- Triglicerídeos
TNF- $\alpha$	- Fator de Necrose Tumoral alfa
TNFR	- Receptores de TNF- $\alpha$
TOTG	- Teste Oral de Tolerância à Glicose
UEP-UFPR	- Unidade de Endocrinologia Pediátrica da Universidade Federal do Paraná
UFPR	- Universidade Federal do Paraná
VLDL-c	- Colesterol de Baixíssima Densidade
ZnT8A	- Autoanticorpo contra o Transportador de Efluxo Catiônico de Zinco Tipo 8

## LISTA DE SÍMBOLOS

$\pm$	- Mais ou Menos
$\beta$	- Beta
$\lambda$	- Comprimento de Onda
TA	- Temperatura Ambiente
$^{\circ}\text{C}$	- Graus Celsius
$\mu\text{m}$	- Micrômetro
nm	- Nanômetro
cm	- Centímetro
m	- Metro
h	- Horas
min	- Minutos
ng	- Nanograma
$\mu\text{g}$	- Micrograma
g	- Grama
kg	- Quilograma
$\mu\text{L}$	- Microlitro
mL	- Mililitro
dL	- Decilitro
L	- Litro
rpm	- Rotações por minuto
UI/kg/dia	- Unidades de insulina por quilograma por dia
®	- Marca Registrada
$P$	- Probabilidade Estatística
$\bar{X}$	- Média

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>5</b>
2.1	OBJETIVO GERAL .....	5
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	5
<b>3</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>6</b>
3.1	O <i>DIABETES MELLITUS</i> .....	6
3.1.1	Uma breve Visão Histórica do Diabetes .....	7
3.1.2	Os Diferentes Tipos de <i>Diabetes mellitus</i> .....	8
3.2	O <i>DIABETES MELLITUS</i> TIPO 1 (DM1).....	10
3.2.1	Critérios Diagnósticos para o Diabetes <i>mellitus</i> .....	11
3.2.2	Epidemiologia do Diabetes <i>mellitus</i> Autoimune (DM1A).....	13
3.2.3	Fisiopatologia do Diabetes <i>mellitus</i> Tipo 1A .....	16
3.2.4	Tratamento para o Diabetes <i>mellitus</i> tipo 1 (DM1) .....	20
3.3	O ADIPÓCITO COMO UMA CÉLULA ENDÓCRINA.....	21
3.3.1	Leptina.....	23
3.3.2	Interleucina 6 (IL-6).....	31
3.3.3	Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- $\alpha$ ) .....	32
<b>4</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>34</b>
4.1	COLETA E PROCESSAMENTO DE AMOSTRAS DE SANGUE .....	35
4.2	GRUPOS AMOSTRAIS .....	36
4.3	DOSAGENS BIOQUÍMICAS.....	37
4.3.1	Parâmetros Metabólicos e Inflamatórios.....	37
4.3.2	Parâmetros Bioquímicos.....	38
4.4	ANÁLISES ESTATÍSTICAS.....	39
<b>5</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>40</b>
5.1	CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS E BIOQUÍMICAS DOS GRUPOS ESTUDADOS.....	40
5.2	PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS DOS GRUPOS DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES NÃO DIABÉTICOS E DIABÉTICOS COM EUTROFIA E SOBREPESO.....	45

5.3	PARÂMETROS BIOQUÍMICOS, HORMONAIS E INFLAMATÓRIOS DOS GRUPOS DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES NÃO DIABÉTICOS E DIABÉTICOS COM EUTROFIA E SOBREPESO .....	48
5.3.1	Perfil glicêmico e lipídico.....	48
5.3.2	Perfil dos parâmetros Insulina, Peptídeo-C, Leptina IL-6 e TNF- $\alpha$ .....	52
5.4	CORRELAÇÕES ENTRE OS PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS, BIOQUÍMICOS E METABÓLICOS DOS GRUPOS DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES NÃO DIABÉTICOS E DIABÉTICOS COM EUTROFIA E SOBREPESO .....	56
5.5	ASSOCIAÇÃO DA LEPTINA COM INSULINA E PEPTÍDEO-C NOS GRUPOS ESTUDADOS .....	60
5.6	ASSOCIAÇÃO ENTRE LEPTINA E A FISIOPATOLOGIA DO DIABETES AUTOIMUNE.....	64
5.7	ASSOCIAÇÃO DO IMC COM OS PARÂMETROS BIOQUÍMICOS E METABÓLICOS .....	66
5.8	ASSOCIAÇÃO DOS PARÂMETROS DE INTERLEUCINA 6 E FATOR DE NECROSE TUMORAL ALFA .....	69
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO:</b> .....	<b>71</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>72</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O diabetes *mellitus* (DM) é um grupo de distúrbios metabólicos heterogêneos que apresentam em comum um quadro crônico de hiperglicemia, que decorre de defeitos na ação e/ou secreção de insulina. (ADA, 2019a). Este grupo de doenças é classificado, segundo sua etiologia, em 4 classes clínicas distintas entre si. (SBD, 2018). Dentre essas classes, o diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) é a doença crônica mais comum durante a infância, acometendo cerca de 2,58 bilhões de crianças e adolescentes ao redor do mundo com taxa de crescimento anual de 3%. (IDF, 2019). No entanto, não é exclusiva a possibilidade desta patologia se manifestar durante a fase adulta. (ADA, 2018).

O DM1 é, geralmente, uma desordem crônica autoimune, que causa a destruição progressiva de células  $\beta$  produtoras de insulina nas ilhotas pancreáticas, gerando, portanto, uma deficiência grave deste hormônio e consequentemente o quadro de hiperglicemia crônica. (GROE et al., 2018). Caso não diagnosticado a tempo ou não controlado adequadamente, o DM1 pode promover complicações secundárias severas agudas e/ou crônicas. (GLASHEEN; RENDA; DONG, 2017).

Pessoas com DM1 geralmente apresentam os sintomas característicos de poliúria (micção excessiva), polidipsia (sede intensa) e aproximadamente um terço apresentam cetoacidose diabética (CAD). (DABELEA et al., 2014). Clinicamente é observada a produção de autoanticorpos que ilustram a deficiência de insulina (DM1 tipo 1A), entretanto em alguns casos, a etiologia é desconhecida e sem a presença de autoanticorpos (DM1 tipo 1B). (ADA, 2019 ; SBD, 2018).

A presença de múltiplos autoanticorpos revela alto risco de DM1. No entanto, nem todos os indivíduos positivos para autoanticorpos progridem para DM1 e biomarcadores independentes são necessários para elucidar o processo fisiopatológico desta doença, monitorar a destruição das células  $\beta$  e estabilizar a progressão do DM1 com uma intervenção terapêutica oportuna e especializada. (LIU et al., 2018).

Paralelamente aos casos de DM1 na população infanto-juvenil, o fenômeno da obesidade também mostra um aumento vertiginoso, tornando-se uma epidemia em muitas partes do mundo. (NCD-RISC, 2017; NG et al., 2014; WANG; LOBSTEIN, 2006). Embora a compreensão das circunstâncias globais que envolvam a obesidade

em crianças e adolescentes seja escassa, sabe-se que a obesidade contribui à fisiopatologia e complicações de diferentes doenças, como o diabetes tipo 2 (DM2) e doenças coronarianas. (ABESO, 2016; ADA, 2019a; NCD-RISC, 2017; SBC, 2017; SBD, 2020). Nas diretrizes da Associação Americana de Diabetes (ADA, 2020b), Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD, 2020), Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC, 2017) e Associação Brasileira para Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO, 2016) são enfatizadas as abordagens para o manejo da obesidade a fim de promover a redução das taxas de glicemia bem como, um melhor perfil lipídico para os casos de dislipidemias.

Os casos de obesidade associados ao DM1 eram considerados raros, entretanto, esse quadro vem se tornando um problema cada vez mais frequente. O acúmulo de evidências sobre a relevância e as consequências da obesidade no DM1 tem mostrado que esta comorbidade é subestimada e mal compreendida, o que impede o controle amplo e eficaz de cuidados de saúde e a intervenção de problemas sociais associados a essas condições. (CORBIN et al., 2018).

Estudos que garantam uma compreensão adequada da situação hormonal e inflamatória de crianças com DM1, com o peso ideal e com sobrepeso, podem fornecer informações úteis sobre as causas do atual aumento das taxas de obesidade nesta população e auxiliar o planejamento e desenvolvimento de colaborações e programas para enfrentar esta crise de saúde pública, principalmente após a caracterização do tecido adiposo como um órgão regulador de funções hormonais, ligados principalmente ao metabolismo individual. (DA SILVA et al., 2019; HALBERG; WERNSTEDT-ASTERHOLM; SCHERER, 2008)

A natureza crônica, a gravidade das complicações e os meios necessários para controle, tornam o DM uma doença muito onerosa não apenas para os indivíduos afetados e suas famílias, mas também para o sistema de saúde como um todo. (ADA, 2019 ; SBD, 2018). A atual associação do DM1 com a obesidade indica um novo capítulo na história do diabetes sendo indispensável à execução de pesquisas que promovam e amplifiquem o conhecimento dos processos fisiopatológicos do DM1 associados a obesidade em crianças e adolescentes. Portanto, o presente trabalho visou estudar, comparativamente, o perfil metabólico e inflamatório de pacientes infanto-juvenis com DM1 e sem DM1, sub agrupados de acordo com a condição de eutrofia e sobrepeso.



## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo geral do trabalho foi caracterizar e comparar o perfil metabólico e inflamatório de grupos de crianças e adolescentes com e sem Diabetes *mellitus* tipo 1, sub agrupados em eutróficos e com sobrepeso.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Os objetivos específicos do trabalho foram:

- a) Selecionar pacientes com diagnóstico prévio de DM1 e indivíduos sem a doença (grupo controle);
- b) Agrupar os pacientes com e sem DM1 de acordo o escore Z do índice de massa corpórea estabelecido pela Organização Mundial da Saúde;
- c) Quantificar os parâmetros metabólicos (insulina, peptídeo-C e leptina) e inflamatórios (fator de necrose tumoral alfa [TNF- $\alpha$ ] e interleucina 6 [IL-6]) nos grupos em estudo;
- d) Analisar comparativamente os resultados dos parâmetros metabólicos e inflamatórios entre os grupos estudados;
- e) Correlacionar os parâmetros antropométricos, bioquímicos, metabólicos, inflamatórios dos grupos em estudo a fim de prospectar possíveis biomarcadores para o DM1.

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1 O *DIABETES MELLITUS*

O binômio *Diabetes mellitus* (DM) refere-se a uma desordem de cunho metabólico de caráter crônico e, de causa complexa e multifatorial, sendo caracterizado por hiperglicemia persistente, caso não tratado, devido a defeitos na produção e/ou ação da insulina (ADA, 2019a). O quadro de hiperglicemia crônica promove também distúrbios nos metabolismos de lipídeos e proteínas, os quais quando não controlados podem acarretar diferentes complicações a longo prazo. (ADA, 2020a).

Os sintomas apresentados pelos portadores de DM, geralmente são: a polidipsia (sede intensa), poliúria (aumento da frequência de micção), visão embaçada, perda de peso e nas formas mais severas cetoacidose diabética. (ADA, 2004). Infelizmente, estes sintomas não são detectados precocemente pelos pacientes, pois surgem de forma atenuada. Assim, na maioria das vezes, o diagnóstico para o DM acaba ocorrendo após um longo período do quadro inicial, principalmente quando o paciente não realiza exames de rotina e/ou acompanhamento médico. (DABELEA et al., 2014; DUCA et al., 2019).

Quando não controlado, o DM promove diversas complicações, tais como, retinopatia com cegueira potencial; nefropatia, podendo levar à insuficiência renal; neuropatia com risco aumentado para ulceração em pés, amputação de membros; articulações de Charcot e características de disfunção autonômica, podendo incluir disfunção sexual. (ADA, 2014; COIMBRA; TEIXEIRA, 2015; ROSSKOPF et al., 2019; SBD, 2018).

Outros estudos apontam pacientes diabéticos com maiores riscos para o desenvolvimento de doença cardiovascular, doenças vasculares periféricas, doenças cerebrovasculares, males hepáticos, mal de Alzheimer, tuberculose, alguns tipos específicos de câncer e esquizofrenia. (ADA, 2019a; ALBERTI; ZIMMET, 1998; EL-SERAG; TRAN; EVERHART, 2004; GIOVANNUCCI et al., 2010; HANSEN et al., 2011; JEON; MURRAY, 2008; SBD, 2020; XU et al., 2009).

### 3.1.1 Uma Breve Visão Histórica do Diabetes

Diversos relatos históricos referentes aos diferentes períodos da antiguidade e de sociedades foram associados ao DM. (KRALL, 2003). Segundo Karamanou e colaboradores (2016), alguns destes relatos são tão antigos e inespecíficos e por compartilharem sintomas comuns a outras patologias, não foram associados ao DM. Neste mesmo estudo, Karamanou e colaboradores. (2016) sugeriram que os primeiros pesquisadores a fornecerem descrições médicas de maneira científica surgiram na Era Romana com os gregos Galeno (130 - 201 d.C.) e com os Areteus (80 - 138 d.C.). Em seus trabalhos foram reconhecidas afirmações clássicas sobre o DM, como os sintomas de poliúria, perda de peso e a caracterização da cronicidade desta doença.

Apenas em 1889, a relação entre o pâncreas e o diabetes foi estabelecida pelos pesquisadores Oskar Minkowski e Joseph von Mering, os quais observaram quadro miccional intenso com glicosúria e morte após a pancreatômia total em seus modelos animais. (SANDERS 2002). Contudo, o tratamento eficaz para DM ocorreu somente no século XX, por meio da descoberta da insulina por Banting e McLeod, condecorados com o Prêmio Nobel de medicina em 1923, dando início à “Era da Insulina”. (RIVERO, 2007). Até então, não existiam tratamentos que conseguissem reverter o estado hiperglicêmico característico do diabetes, levando o paciente a óbito em períodos de semanas a meses. (POLONSKY, 2012).

Apesar do tratamento com insulina mostrar-se efetivo, em meados da década de 50, surgiram os primeiros medicamentos antidiabéticos orais, como a classe das sulfoniluréias, seguidos do desenvolvimento e descoberta de novos fármacos orais das mais diversas classes. No entanto, quando o tratamento oral não era efetivo, a insulina era prescrita. (SANDERS, 2002).

Desde então, os avanços na área da diabetologia foram progressivos e foram bastante visíveis nas décadas de 70 e 80, com a descoberta da hemoglobina glicada e seu uso como marcador para controle de glicemia de longo prazo. Esses avanços e desenvolvimento de novas opções terapêuticas como novas insulinas, inibidores da DPP-4 e agonistas da GLP-1 e a possibilidade de automonitoramento da glicemia permitiram que os pacientes manejassem a doença de maneira muito mais eficaz e com baixo custo, tornando as metas glicêmicas mais alcançáveis. Entretanto, combinações de mudanças no estilo de vida, como dieta e nutrição, juntamente com

esses avanços tecnológicos e terapêuticos, podem contribuir para o tratamento do diabetes de uma maneira muito mais eficiente. (GUPTA; BEHL; SACHDEVA, 2020; POLONSKY, 2012; SANDERS, 2002).

### 3.1.2 Os Diferentes Tipos de *Diabetes mellitus*

O DM não é uma única doença, mas sim um grupo de distúrbios metabólicos heterogêneos que apresentam em comum o quadro hiperglicêmico causado ou pela ação ineficiente da insulina, ou pela baixa produção ou ausência desse hormônio ou pela ocorrência de ambas as causas. (ADA, 2020; SBD, 2018). Portanto, classificar os tipos de diabetes de acordo com a causa é determinante para seleção da terapia mais adequada ao paciente. (ADA, 2018).

Com o reconhecimento mundial do DM como um grave problema de saúde pública, critérios para o diagnóstico e a classificação dos tipos de diabetes foram estabelecidos por associações ou sociedades de diversos países e são atualizados com base em estudos epidemiológicos. (ADA, 2019b). De acordo com a Associação Americana de Diabetes (ADA, 2020) e as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD, 2019-2020), a classificação do *Diabetes mellitus* é baseada na etiologia da doença. Logo, termos corriqueiros como “insulinodependente” ou “independente”, não devem ser usados, por remeterem a uma classificação referente ao tipo de tratamento. Diante disso, o DM é classificado em 4 classes clínicas acompanhadas ou não por subclasses (QUADRO 1).

QUADRO 1 - CLASSIFICAÇÃO ETIOLÓGICA DO DIABETES *MELLITUS*

CLASSE CLÍNICA	SUBCLASSE	DEFINIÇÃO
DM tipo 1	Tipo 1A	Deficiência insulínica devido à destruição autoimune das células $\beta$
	Tipo 1B	Deficiência insulínica idiopática
DM tipo 2	-	Resistência à insulina conjunto a perda progressiva de secreção desta
DM gestacional	-	Hiperglicemia diagnosticada durante a gestação, na ausência de critérios de DM prévio
Outros tipos específicos	MODY	Diabetes monogênico, onde existem diferentes defeitos genéticos da célula $\beta$
	Neonatal	Outra forma monogênica, diagnosticada nos primeiros 6 meses de vida, podendo ser transitória ou não
	Diabetes lipoatrófica	Causada por defeitos genéticos na ação da insulina
	Doenças do pâncreas exócrino	Hiperglicemia derivada de lesões ao pâncreas como um todo, por exemplo na pancreatite
	Endocrinopatia	Hiperglicemia causada por aumento de hormônios contrarreguladores da ação da insulina
	Farmacológico	Hiperglicemia induzida por drogas como glicocorticoides
	Infecções	Hiperglicemia induzida por infecções, como na rubéola congênita
	Formas imunes incomuns	A exemplo: produção de autoanticorpos contra os receptores de insulina
	Outras síndromes genéticas	Como na Síndrome de Down, Turner e Prader Willis

Legenda: DM, *Diabetes mellitus*. MODY: *Maturity-Onset Diabetes of the Young*.

Fonte: Adaptado de ADA, (2020a).

### 3.2 O *DIABETES MELLITUS* TIPO 1 (DM1)

O DM1 é resultante da destruição das células  $\beta$  pancreáticas deflagrada das múltiplas predisposições genéticas associadas aos fatores ambientais. (VAN BELLE; COPPIETERS; VON HERRATH, 2011). Essa destruição promove a deficiência generalizada na produção de insulina pelo pâncreas culminando na hiperglicemia crônica. (ADA, 2019b). Na maioria dos casos, as células  $\beta$  pancreáticas são destruídas por processos autoimunes, o que caracteriza o diabetes como subclasse DM1A, na qual marcadores autoimunes (autoanticorpos) com forte associação a genes do complexo antígeno leucocitário humano (HLA) são expressos. (SANHUEZA et al., 2019).

O quadro laboratorial para DM1A permite a detecção de autoanticorpos para células das ilhotas de Langerhans (ICA), autoanticorpos para a insulina (IAA), descarboxilase do ácido glutâmico 65 (GAD65A), proteína tirosina fosfatase IA2 (IA2A) e transportador de efluxo catiônico de zinco tipo 8 (ZnT8A). (ATKINSON; EISENBARTH; MICHELS, 2014). No entanto, nem todos os indivíduos positivos para autoanticorpos de ilhotas progridem para DM1 e biomarcadores independentes são necessários para elucidar a etiologia desta doença, monitorar a destruição das células  $\beta$  e estabilizar com precisão a progressão do DM1 para intervenção terapêutica adequada. (LIU et al., 2018).

Outra subclasse do diabetes é a DM1B, que corresponde à forma idiopática da doença, pois não há evidências de resposta autoimune e, portanto, a etiologia permanece desconhecida. (SBD, 2018). Geralmente os indivíduos acometidos por este tipo de diabetes manifestam insulinopenia permanente, são mais propensos a desenvolverem cetoacidose em comparação aos indivíduos DM1A e as evidências de autoimunidade ou associação a haplótipos do sistema HLA não são observáveis. (ADA, 2019b; ATKINSON et al. 2014). A incidência da subclasse DM1B é maior em indivíduos com ancestralidade africana e asiática. (ADA, 2019b).

Por mais que as diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD, 2019) e da Associação Americana de Diabetes (ADA, 2020) continuam descrevendo essas subclasses do DM1, a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2019) optou por tratar em seus documentos oficiais apenas o DM1, uma vez que para a organização, essas terminologias não são frequentemente aplicadas nem clinicamente úteis.



### 3.2.1 Critérios Diagnósticos para o Diabetes *mellitus*

O diagnóstico de diabetes foi estabelecido na década de 90 por um comitê da Organização Mundial de Saúde (OMS), que sugeriu métodos de quantificação da glicose plasmática, como glicemia em jejum, glicemia ao acaso e o teste de tolerância oral a glicose (TOTG). Recomendou-se também que tais testes fossem associados ao perfil complementar do paciente, levando em consideração parâmetros como adiposidade, história familiar, etnia, sintomatologia, entre outros. Nesta época, já havia estudos sobre a hemoglobina glicada (HbA1C), porém tal método ainda não era recomendado para uso em rotina laboratorial. (OMS, 1992). No ano de 2009, houve a implementação dos exames de quantificação de hemoglobina glicada (HbA1C), sendo este considerado atualmente o padrão ouro para o controle glicêmico. (ATKINSON et al. 2014; POLONSKY 2012).

De acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD, 2020), as categorias de tolerância a glicose são definidas com base nos exames laboratoriais glicemia de jejum, teste oral de tolerância a glicose (TOTG) e hemoglobina glicada (Hb1Ac) (QUADRO 2). O diagnóstico para DM é estabelecido quando um ou mais exames apresentarem valores superiores aos determinados (QUADRO 2). A confirmação do diagnóstico de DM requer repetição dos exames alterados, idealmente o mesmo exame alterado em segunda amostra de sangue, na ausência de sintomas inequívocos de hiperglicemia. Pacientes com sintomas clássicos de hiperglicemia, tais como poliúria, polidipsia, polifagia e emagrecimento, devem ser submetidos a dosagem de glicemia ao acaso e independente do jejum, não havendo necessidade de confirmação por meio de segunda dosagem caso se verifique glicemia aleatória  $\geq 200$  mg/dL. (SBD, 2020).

QUADRO 2 - CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA O DIABETES MELLITUS

TESTE DIAGNÓSTICO	CRITÉRIOS	OBSERVAÇÕES
Glicemia de Jejum*	$\geq 126$ mg/dL	Jejum definido como ausência de ingestão de alimentos calóricos por no mínimo 8 horas.
Glicemia ao Acaso*	$\geq 200$ mg/dL	Pacientes com sintomas clássicos, hiperglicemia ou crises hiperglicêmicas.
Glicemia 2 h após 75g de glicose oral*	$\geq 200$ mg/dL	O teste deve ser realizado como descrito pela OMS utilizando dose oral de glicose contendo o equivalente a 75g de glicose dissolvida em água.
HbA1c*	$\geq 6,5$ %	O teste deve ser realizado com método padronizado e certificado pelo NSGP e padronizado pelo ensaio do DCCT.

Legenda: HbA1c, dosagem de hemoglobina glicada. NGSP, *National Glycohemoglobin Standardization Program* / Programa Nacional de Normatização da Glicohemoglobina. DCCT, *Diabetes Control and Complications Trial* / Triagem de controle do diabetes e suas complicações. (\*) Na ausência de inequívoca hiperglicemia. O diagnóstico requer dois resultados anormais na mesma amostra ou em dois testes de amostras separadas.

Fonte: Adaptado de ADA, (2020b)

Por serem consideradas doenças heterogêneas, o DM1 e DM2 podem apresentar variações em seus quadros clínicos, bem como, em suas progressões. O diagnóstico preciso desses distúrbios é crucial para um atendimento adequado a fim de evitar complicações de curto e longo prazo. Entretanto, alguns indivíduos não podem ser claramente classificados como DM1 ou DM2 no momento do diagnóstico. Para tal situação, a recomendação geral para diagnóstico de DM1 é o uso de glicemia plasmática ao invés do padrão de hemoglobina glicada, uma vez que a progressão da disglycemia pode ser bastante rápida em pacientes com DM1, fazendo com que a HbA1c perca sensibilidade. (ADA, 2019b).

Para crianças, o diagnóstico para DM1 é feito geralmente pela associação dos sintomas característicos de poliúria, polidipsia e quadro de cetoacidose diabética (CAD). (MAYER-DAVIS et al., 2018). Já o início do DM1 pode ser mais variável em adultos, os quais podem não apresentar os sintomas clássicos observados em crianças. Cerca de 5–15% dos adultos diagnosticados com DM2 podem realmente ser

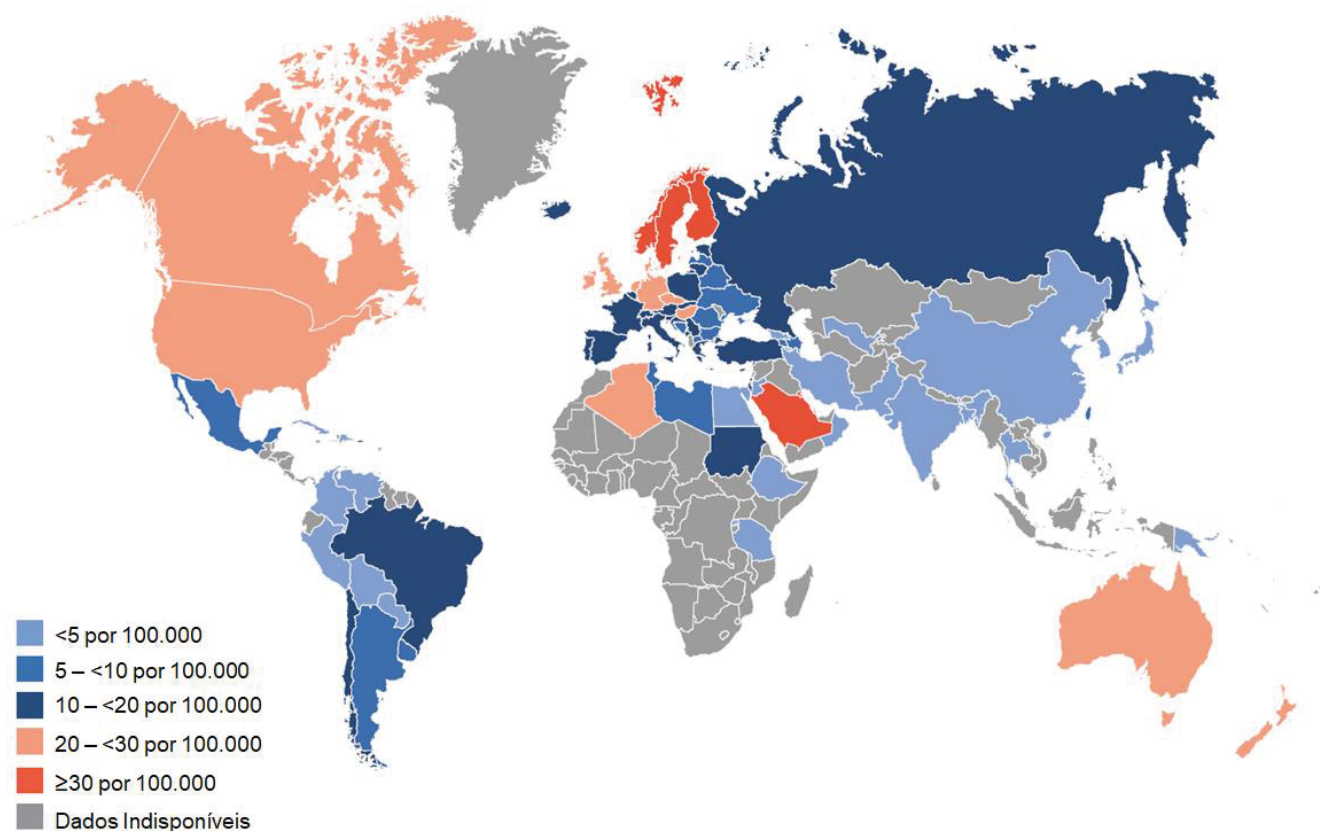
DM1 com reatividade para auto-anticorpos de ilhotas, aumentando assim para 50% a porcentagem real dos casos de DM1 notificados erroneamente como DM2 (THOMAS et al., 2018). Outro fator que tem dificultado o diagnóstico diferencial do diabetes é a obesidade, presente em todas as faixas etárias (crianças ou adultos) e intimamente ligada aos processos de resistência a ação da insulina e, portanto, mais associada ao DM2. (ATKINSON et al., 2014).

A presença persistente de dois ou mais autoanticorpos continua sendo um preditor bastante fiel ao diagnóstico de diabetes autoimune. Mais de 90% dos portadores de DM1 apresentam anticorpos mensuráveis contra proteínas específicas das células  $\beta$ , incluindo ICA, IAA, GAD65A, IA2A e ZnT8A. (ATKINSON et al., 2014). A taxa de progressão depende da idade na primeira detecção do anticorpo, variedade de anticorpos, especificidade do anticorpo e título do anticorpo. (DIMEGLIO et al., 2018b).

### 3.2.2 Epidemiologia do Diabetes *mellitus* Autoimune (DM1A)

O DM1 representa cerca de 5 a 10% dos casos de Diabetes *mellitus*. No ano de 2019, a Federação Internacional de Diabetes (IDF – *International Diabetes Federation*) estimou que 1,1 bilhão de crianças e adolescentes com menos de 20 anos no mundo, tinham DM1. Cerca de 98.200 crianças e adolescentes com menos de 15 anos são diagnosticados com DM1 anualmente e esse número estimado aumenta para 128.900 quando a faixa etária abrange até 20 anos (IDF, 2019). O mapa geográfico a seguir (FIGURA 1) mostra as taxas de incidência, por país, de DM1 em crianças e adolescentes com menos de 15 anos a cada 100.000 habitantes. (IDF, 2019).

FIGURA 1 - MAPA GEOGRÁFICO DE TAXAS DE INCIDÊNCIA DE DIABETES TIPO 1 EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES DE 0 A 14 ANOS EM 2019 POR 100.000 HABITANTES



Adaptado de IDF (2019).

A incidência de DM1 mostra acentuada variação geográfica e segundo o IDF (2019), os EUA, Índia e o Brasil possuem os maiores índices de prevalência e incidência de crianças com DM1 com idades inferiores a 15 e a 20 anos (QUADRO 3). Entretanto, quando observamos apenas as taxas de incidência, ou seja, novos casos de DM1 por 100 mil habitantes com menos de 15 anos de idade, outros países tomam destaque como a Finlândia (62,3 mil), Suécia (43,2 mil) e Kwait (41,7). IDF (2019).

QUADRO 3 - *RANKING* MUNDIAL DOS TRÊS PAÍSES COM MAIOR INCIDÊNCIA E PREVALÊNCIA DE CASOS DE *DIABETES MELLITUS* TIPO 1 EM PACIENTES COM IDADE INFERIOR A 15 ANOS NO ANO DE 2019

RANK	PAÍS	Incidência de DM1	Prevalência de DM1
1	EUA	15.900	95.600
2	Índia	14.700	94.200
3	Brasil	7.300	51.500

Fonte: Adaptado de IDF (2019)

De modo geral, o diabetes causou um óbito a cada 8 segundos no ano de 2019, sendo responsável por 11,3% da mortalidade mundial, equivalendo a 4,2 milhões de pessoas mortas entre a faixa etária de 20 a 79 anos. Grande parcela desses óbitos dá-se de forma precoce, ocorrendo quando os indivíduos ainda contribuem economicamente para a sociedade. (IDF, 2019).

A natureza crônica, a gravidade das complicações e os meios necessários para controle tornam o DM uma doença muito onerosa não apenas para os indivíduos afetados e suas famílias, mas também para o sistema de saúde. (SBD, 2018). Mundialmente, a estimativa do IDF (2019) para gastos em saúde com pacientes diabéticos entre 0 a 99 anos chegaram a 760 bilhões de dólares no ano de 2019, o que correspondeu a um aumento de 4,5% quando comparado com os gastos do ano de 2017 apresentados pelo IDF. Segundo Albareda e colaboradores (2019), os gastos diretos com DM variam entre 2,5 e 15% do orçamento anual para o setor de saúde de um país, pois depende da prevalência e do grau de complexidade do tratamento disponível.

Para o ano de 2013, o custo estimado para o Brasil com despesas para o tratamento ambulatorial de pacientes com DM foi cerca de 3,9 bilhões de dólares. (BAHIA et al., 2011). Já para o ano 2014, os custos estimados de internações por diabetes e condições relacionadas foram de 264,9 milhões de dólares, que representaram 4,6% de todas as causas de internação e 0,45% de todas as despesas com ações e serviços públicos de saúde no Brasil. (ROSA et al. 2018).

### 3.2.3 Fisiopatologia do Diabetes *mellitus* Tipo 1A

O *Diabetes mellitus* tipo 1 imunomediado (DM1A) consiste em um processo de autoagressão do sistema imunológico às células  $\beta$  pancreáticas, cuja evolução pode ocorrer rapidamente ou permanecer anos em uma fase pré-clínica caracterizada pelo início biológico da doença e alterações de marcadores moleculares que evidenciam a patologia. (LIU et al., 2018). Ainda existem debates e ideias contrastantes na literatura para explicar a fisiopatologia do DM1. Uma variedade de hipóteses tenta explicar essa labilidade no sistema imunológico, que leva autoimunidade às células  $\beta$  do pâncreas. (DIMEGLIO; EVANS-MOLINA; ORAM, 2018b).

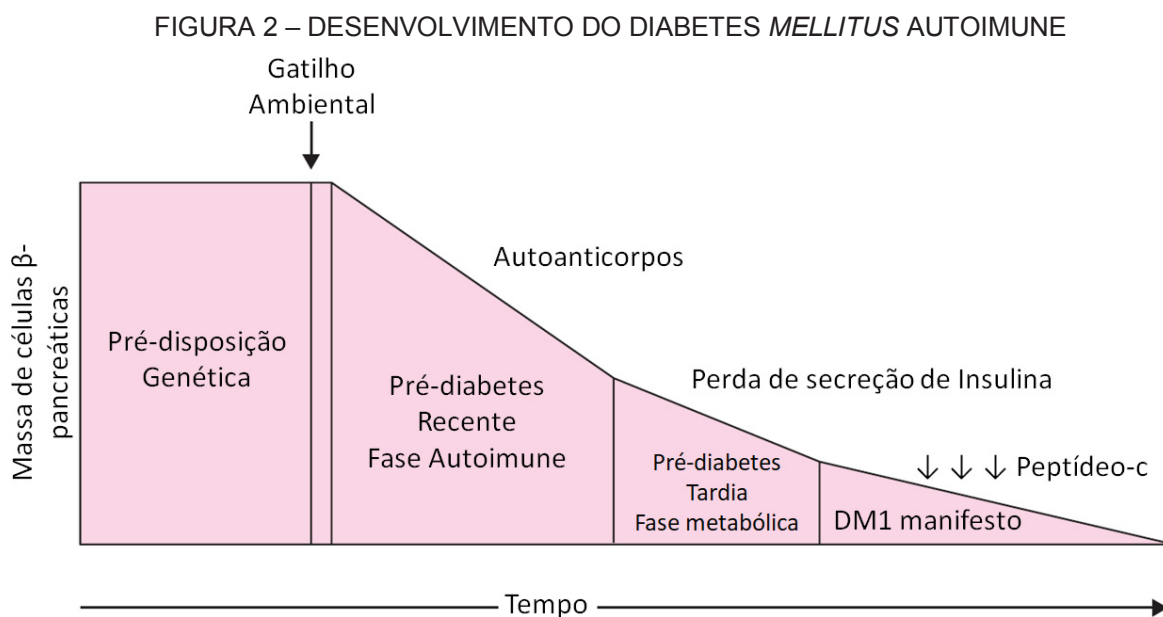
Uma das teorias mais creditadas é relacionada à exposição do organismo a uma variedade de agentes infecciosos durante a primeira infância. Esse contato organismo-microrganismos poderia atuar como uma barreira protetora para outras doenças, tais como a asma, psoríase e DM1. Estudos já apontaram um aumento na incidência de doenças autoimunes em contraste com a redução da incidência de doenças infecciosas, como infecções por tuberculose, caxumba, sarampo, hepatite A e enterovírus. (EGRO, 2013; FREW, 2019; KUKREJA; MACLAREN, 2002).

Outra hipótese considerada sugere que uma variedade de vírus, incluindo enterovírus, vírus da rubéola, vírus da caxumba, rotavírus e citomegalovírus (CMV) pode iniciar ou acelerar o processo autoimune do DM1, pois a proteína principal do capsídeo VP1 e RNA enteroviral tem sido detectadas nas ilhotas pancreáticas de pessoas com início recente de DM1. (KROGVOLD et al., 2015).

Apesar dessas hipóteses mais específicas, o que realmente está consolidado é que primariamente o DM1A decorre da associação dos fatores genéticos e ambientais. Portanto, indivíduos com susceptibilidade genética para DM1 ao serem expostos a gatilhos ambientais como por exemplo, dieta com glúten nos primeiros meses de vida, uso de leite e fórmulas lácteas ao invés da amamentação exclusivamente materna, falta de vitamina D e até uso de antimicrobianos que alterem de forma nociva a microbiota intestinal, podem sofrer a ativação do sistema imune que promove a destruição de células  $\beta$  pancreáticas. (BALDA; PACHECO-SILVA, 1999; DIMEGLIO; EVANS-MOLINA; ORAM, 2018b; EGRO, 2013; ESPOSITO et al., 2019; VAN BELLE; COPPIETERS; VON HERRATH, 2011).



A destruição de células  $\beta$  pancreáticas, que ocorre de forma progressiva, pode ser dividida em fase autoimune, caracterizada pelo surgimento de autoanticorpos e em fase metabólica, na qual há a redução de síntese de insulina bem como redução da massa de células  $\beta$  pancreáticas, que culminam no diabetes manifesto (FIGURA 2). (SANHUEZA et al., 2019).

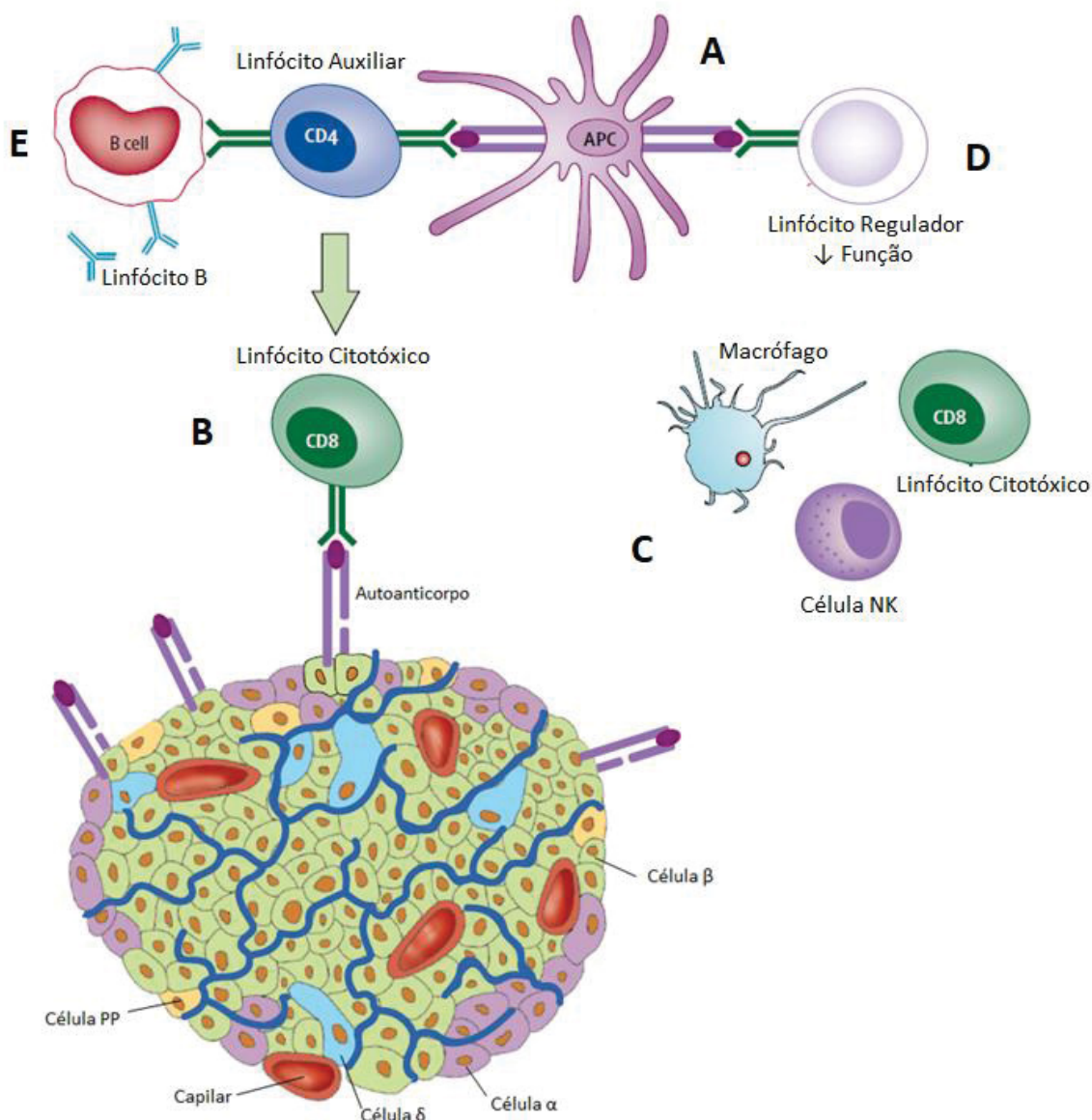


O DM1A é decorrente da pré-disposição genética individual associada a gatilhos ambientais que acarretam à redução da massa de células  $\beta$  com o decorrer do tempo e de maneira persistente. O período pré-clínico pode ser separado em duas fases distintas. Na fase autoimune é possível encontrar laboratorialmente autoanticorpos contra componentes das células  $\beta$ , enquanto a fase metabólica é caracterizada pela redução dos níveis séricos de insulina, porém sem alterações na glicemia. O diagnóstico é feito quando há o diabetes manifesto, onde os achados laboratoriais são as baixíssimas concentrações de insulina e peptídeo-C associados à hiperglicemia.

Fonte: Adaptado de Sanhueza et al., 2019.

Acredita-se que o desenvolvimento do DM1 (FIGURA 3) é iniciado através do reconhecimento de peptídeos autoepitópicos pelas células T CD8<sup>+</sup> (linfócitos citotóxicos). Estes peptídeos são apresentados por proteínas do complexo maior de histocompatibilidade (MHC – *Major Histocompatibility Complex*) humano (HLA – *Human Leucocyte Antigen* / Antígeno leucocitário Humano) de classe I hiperexpressas em células  $\beta$ . (MCLAUGHLIN, et al. 2016; POCIOT and LERNMARK 2016; ANDERSEN et al. 2013). Conjuntamente, ocorre a apresentação e captação destes autoantígenos pelas células apresentadoras de antígenos (APCs – *Antigen Presenting Cell*). As APCs, carregando estes autoantígenos, migram para os nódulos linfáticos pancreáticos onde interagem com células T CD4<sup>+</sup> (linfócitos tipo *helper*), que após sua ativação produz várias citocinas, cuja principal ação é promover a proliferação e diferenciação de linfócitos T e outras células, incluindo linfócitos B e macrófagos. Os linfócitos tipo *helper* ou auxiliares autorreativos medeiam então a ativação de linfócitos T CD8<sup>+</sup> (linfócitos tipo citotóxicos) autorreativos. Estes linfócitos citotóxicos ativados retornam para a ilhota e fazem a liberação de grânulos citotóxicos com perforinas e granzimas, que lisam as células  $\beta$ . (DIMEGLIO; EVANS-MOLINA; ORAM, 2018b; VAN BELLE; COPPIETERS; VON HERRATH, 2011; XIE; CHANG; ZHOU, 2014).

A morte das células  $\beta$  resulta na liberação de padrões moleculares associados a danos (DAMPs – *Danger Associated Molecular Patterns*), que podem ser reconhecidos como novos antígenos intracelulares, sendo então captados mais uma vez por APCs, como células dendríticas e macrófagos. A destruição das células  $\beta$  é então exacerbada pela ativação e resposta aprimorada de novos grupos de células linfóides (CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup>) e células imunes inatas (macrófagos, células natural killers [NK] e neutrófilos) conjuntamente à supressão de linfócitos Tregs, os quais não suprimem efetivamente a autoimunidade e a diferenciação de linfócitos B a plasmócitos. Os plasmócitos estimulam a produção de autoanticorpos, que seriam o primeiro sinal detectável de uma resposta autoimune em curso, mas não obrigatoriamente o fator causador da doença (FIGURA 3). (BACH, 2005; EGRO, 2013; VAN BELLE; COPPIETERS; VON HERRATH, 2011; XIE; CHANG; ZHOU, 2014).

FIGURA 3 – FISIOPATOLOGIA DO DIABETES *MELLITUS* AUTOIMUNE

Células dendríticas associadas à autoantígenos das células  $\beta$  migram para os linfonodos pancreáticos, onde interagem com linfócitos T CD4<sup>+</sup> autorreativos, que medeiam a ativação de linfócitos T CD8<sup>+</sup> autorreativos (**A**). Os linfócitos citotóxicos ativados dirigem-se a ilha e lisam as células  $\beta$  que expressam os autoantígenos (**B**). A destruição das células  $\beta$  é exacerbada pela ação de células imunes inatas (macrófagos, células natural killers) e especializadas (CD8<sup>+</sup>) (**C**). O processo inteiro é mantido por supressão da ação de linfócitos T regulatórios (**D**). Linfócitos B ativados no interior dos nódulos linfáticos pancreáticos estimulam a produção de autoanticorpos, bem como sua diferenciação em plasmócitos. Estes autoanticorpos podem ser dosados na circulação e são considerados biomarcadores que definem o DM1(**E**).

Fonte: Adaptado de DiMeglio et al., (2018)

Histologicamente, há a presença de infiltrado inflamatório linfomononuclear e a ausência de células- $\beta$  no pâncreas, caracterizando o quadro denominado insulite, um processo dependente da imunidade celular. (BALDA; PACHECO-SILVA, 1999). Neste processo, há uma infiltração, predominantemente de linfócitos, células dendríticas, macrófagos e leucócitos. (HAYTER; COOK, 2012). O processo de insulite parece ocorrer com maior intensidade nas ilhotas em que as células  $\beta$  se encontram metabolicamente ativas. Com o tempo, o processo inflamatório tem sua intensidade reduzida, de maneira proporcional à destruição das ilhotas pancreáticas. (DIMEGLIO; EVANS-MOLINA; ORAM, 2018a)

Cerca de 73% das crianças com DM1 de início recente (<1 mês de duração), entre 0 e 14 anos de idade, apresentaram insulite em comparação com apenas 29% dos pacientes de 15 a 39 anos com início recente de DM1, sugerindo que crianças podem ter uma forma mais agressiva da doença. Outra implicação é que, entre os indivíduos mais velhos, a deficiência de insulina pode ocorrer, por retenção de quantias significativas do hormônio. Isto aponta não apenas para a perda de células  $\beta$  como causa de DM1, mas também sugere uma disfunção da via secretora de insulina produzida pelas ilhotas residuais não inflamadas em alguns indivíduos. (CAMPBELL-THOMPSON et al., 2013; MORGAN, 2017).

### 3.2.4 Tratamento para o Diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1)

Como a característica principal do DM1 é a ausência total ou majoritária da função das células  $\beta$ , o tratamento com insulina é essencial para indivíduos com DM1. O fornecimento insuficiente de insulina causa não apenas hiperglicemia, mas também distúrbios metabólicos sistemáticos como hipertrigliceridemia e cetoacidose. (SBD, 2018).

Geralmente, as necessidades de insulina podem ser estimadas com base no peso, com doses variando de 0,4 a 1,0 unidades/kg/dia. (DANNE et al., 2018). Quantidades mais altas são necessárias durante a puberdade, gravidez e doenças infecciosas. (CHIANG et al., 2014). Segundo a Associação Americana de Diabetes

(ADA, 2019a), a administração de 0,5 unidades/kg/dia pode ser feita como uma dose inicial típica em pacientes DM1 e metabolicamente estáveis, sendo dividida, pela metade, em dose basal, para atender as necessidades diárias e a outra metade administrada como insulina pré-prandial para controlar a glicemia após as refeições.

A secreção fisiológica de insulina varia com a glicemia, tamanho da refeição e demanda do tecido por glicose. Para abordar essa variabilidade em pessoas que usam insulina, estratégias evoluíram para ajustar doses prandiais com base nas necessidades previstas. Assim, é feita a educação dos pacientes sobre como ajustar a insulina prandial levando em consideração a ingestão de carboidratos na refeição e os níveis de glicose pré-prandial. (BELL et al., 2015; WOLPERT et al., 2013).

### 3.3 O ADIPÓCITO COMO UMA CÉLULA ENDÓCRINA

O tecido adiposo era tipicamente considerado um tecido inerte cuja função primária era o armazenamento de energia na forma de triacilglicerídeos. No entanto, em meados da década de 80, uma serina protease denominada adiposina, detectada através da via secretória de adipócitos cultivados e em baixas concentrações no sangue de ratos obesos, mudaria a concepção antiga sobre a função do tecido adiposo, que passaria a ser reconhecido como fonte genuína de hormônios endócrinos, uma vez que outros produtos secretados foram identificados posteriormente. (DA SILVA et al., 2019).

O tecido adiposo é composto por uma variedade de tipos de células, incluindo células endoteliais, células sanguíneas, fibroblastos, pericitos, pré-adipócitos, macrófagos e vários tipos de células imunes. (SAETANG; SANGKHATHAT, 2018). Por ser um tecido tão diversificado em relação aos tipos celulares, é de extrema importância considerar a origem celular de cada hormônio. No isolamento do tecido adiposo, as células adiposas ou os adipócitos são tipicamente separados dos demais tipos celulares, que são comumente referidos como a fração vascular do estroma do tecido adiposo. (HALBERG; WERNSTEDT-ASTERHOLM; SCHERER, 2008). Muitos hormônios e citocinas são produzidos a partir das células da fração vascular do

estroma, como por exemplo o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). (DA SILVA et al., 2019; GUILHERME et al., 2019; HALBERG; WERNSTEDT-ASTERHOLM; SCHERER, 2008)

Os adipócitos, por sua vez, secretam uma variedade de produtos incluindo miRNAs, lipídios, proteínas e exossomos. (FASSHAUER; BLÜHER, 2015), além dos hormônios endócrinos, que possuem funções regulatórias na ingestão de alimentos, reprodução, sensibilidade à insulina, e respostas imune. (AHIMA, 2005; DA SILVA et al., 2019; FASSHAUER et al., 2003; GUILHERME et al., 2019; PARK; AHIMA, 2015). Nos seres humanos, os hormônios majoritariamente produzidos pelos adipócitos são a leptina e a adiponectina. (DA SILVA et al., 2019; HALBERG; WERNSTEDT-ASTERHOLM; SCHERER, 2008; HILL et al., 2010; TRAYHURN, 2005)..

A adiponectina, também conhecida como acrp30, GBP-28, ApM1 e AdipoQ, é um hormônio adipocitário, cuja concentração plasmática (2 a 20mg/dL) é mais de 1.000 vezes superior em comparação aos outros hormônios. (DA SILVA et al., 2019; KASIM et al., 2016; TRAYHURN, 2005; TURER; SCHERER, 2012). A adiponectina possui várias formas circulantes com diferentes funções biológicas e sinalização bastante complexa e não completamente compreendida. Suas funções são variadas possuindo capacidade antidiabética, antiaterogênica e anti-inflamatória.(PAWLIK et al., 2017; RUAN; DONG, 2016). Os níveis séricos de adiponectina reduzem proporcionalmente em relação a massa adipocitária e estão reduzidos na obesidade, ao contrário dos níveis de leptina.

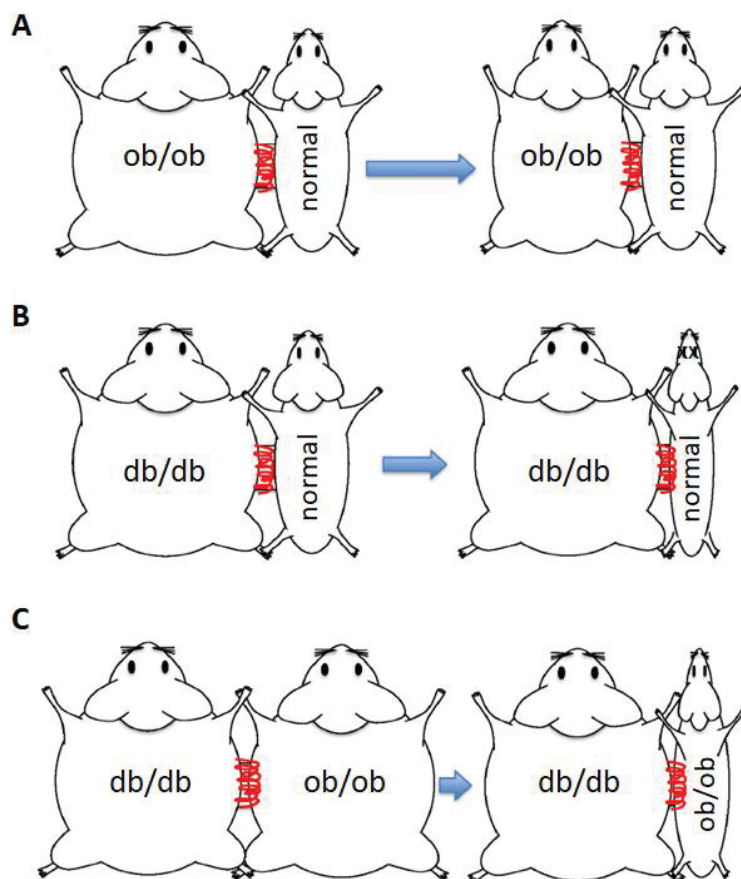
Enfim, a desregulação de qualquer um destes hormônios pode contribuir para a disfunção metabólica sistêmica, bem como para a patogênese de doenças, como o DM1. (GUILHERME et al., 2019; SCHERER, 2019). No entanto, por ser um dos parâmetros avaliados nesse trabalho, a leptina receberá maior destaque.

### 3.3.1 Leptina

A leptina é um hormônio proteico de origem adipocitária, cuja estrutura primária é composta por 167 aminoácidos, dos quais 21 aminoácidos da região aminoterminal tem função de sinalização secretória. Portanto, essa sequência aminoterminal é clivada após o processo de secreção para a corrente sanguínea e a forma circulante da leptina passa a apresentar 146 resíduos de aminoácidos com peso molecular de 16 kDa. (HARRIS, 2014; ZHANG et al., 1994). Já a estrutura terciária da leptina, semelhante àquelas apresentadas pelas citocinas pró-inflamatórias, é formada por um conjunto de quatro  $\alpha$ -hélices e possui três domínios (I - III) passíveis de reconhecimento e ativação por seu receptor específico. (MÜNZBERG; MORRISON, 2015; PEELMAN et al., 2004; ZHANG et al., 2005).

A história da descoberta da leptina iniciou-se através de experimentos de parabiose com modelos de camundongos obesos *ob/ob* e *db/db*. Nesses experimentos foi realizada a união fisiológica e anatômica de camundongos *ob/ob*, *db/db* e camundongos normais (FIGURA 4). O primeiro experimento foi realizado através da parabiose entre camundongos normais e obesos do tipo *ob/ob* (CARO et al., 1996); já no segundo, camundongos normais e obesos do tipo *db/db* foram unidos e no terceiro experimento, ambos os camundongos obesos do tipo *ob/ob* e *db/db* sofreram parabiose (COLEMAN; HUMMEL, 1969).



FIGURA 4 - EXPERIMENTOS DE PARABIOSE COM CAMUNDONGOS *ob/ob*, *db/db* E NORMAIS

A figura indica os experimentos de parabiose realizados por Hausberger, 1959 (A) e Coleman & Hummel (1969) (B e C). No primeiro experimento, um camundongo obeso tipo *ob/ob* foi unido cirurgicamente a um indivíduo normal, resultando na perda de peso do indivíduo *ob/ob* (A). No segundo experimento, a união cirúrgica ocorreu entre um indivíduo obeso *db/db* e um indivíduo normal, culminando na morte por inanição do segundo animal (B). No terceiro experimento, dois indivíduos obesos foram unidos cirurgicamente, um *ob/ob* e outro *db/db*, resultando na perda de peso drástica do indivíduo *ob/ob*.

Fonte: Adaptado de Friedman (2014).

Os experimentos de Hausberger (1959) resultaram na perda de peso do indivíduo *ob/ob*, indicando que a causa desencadeante da obesidade nestes animais foram suprimidas pela parabiose, em função de um fator circulante presente no sangue dos camundongos normais. Anos mais tarde, Zhang e colaboradores (1994) descobriram que os indivíduos obesos *ob/ob* possuíam uma mutação do tipo



*nonsense* no gene *ob*, que acarretava na síntese de proteínas *ob* não funcionais e devido a isso, o indivíduo *ob/ob* mostrava claro comportamento alimentar compulsivo, sendo corrigido em parte pelo método cirúrgico realizado, uma vez que os níveis séricos do fator circulante ou proteínas *ob*, depois denominada leptina, eram “reestabelecidos” pelo indivíduo hígido (CARO et al., 1996). No segundo grupo, onde foi feita a união entre obesos do tipo *db/db* e indivíduos normais, houve a morte por inanição no indivíduo normal enquanto no terceiro experimento, entre indivíduos *db/db* e *ob/ob*, foram observadas mudanças drásticas de fenótipo no indivíduo *ob/ob*, dado ao seu acentuado emagrecimento e comportamento anoréxico. (COLEMAN; HUMMEL, 1969). Estes resultados sugeriram que existem diferentes mecanismos de obesidade entre os grupos analisados, porém relacionados de certa forma. Anos mais tarde, em 1996, foi mostrado que os camundongos *db/db* apresentam mutações no receptor de leptina sendo insensível a sua ação, o que resulta na ausência de resposta ao hormônio. (FRIEDMAN, 2014).

Além dos experimentos descritos acima, outros estudos comprovaram a existência de uma forte correlação positiva entre os níveis séricos de leptina e massa de gordura do organismo, além da associação positiva com a obesidade, para aqueles casos em que não há a deficiência da síntese de leptina (DA SILVA et al., 2019; FRIEDMAN; MANTZOROS, 2015; HARRIS, 2014).

A relação entre os níveis de expressão da leptina e massa de gordura mostrou a participação ativa desse hormônio na regulação do balanço energético do organismo (ROSENBAUM; LEIBEL, 2014). Assim, para uma pessoa em dieta com a finalidade de redução de peso, à medida que a quantidade de tecido adiposo diminui, as concentrações de leptina também reduzirão em comparação ao estado original. Consequentemente, a resposta do organismo será aumento do apetite e diminuição do gasto de energia para restaurar a massa de tecido adiposo. Quando a quantidade de gordura aumenta, os níveis de leptina também aumentam até que a concentração original seja alcançada. (HARRIS, 2014; PARK; AHIMA, 2015).

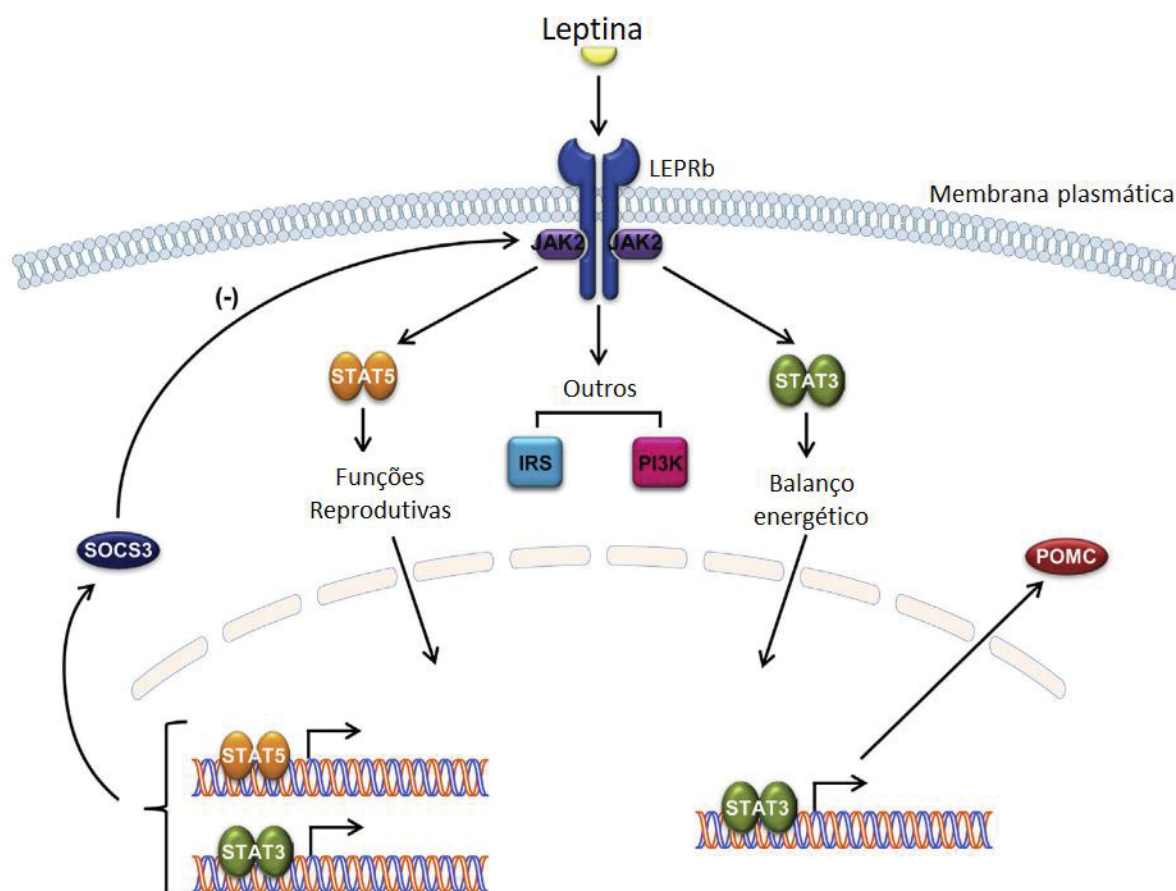
A ação da leptina é dependente da sua interação com receptores específicos (LEPR), que estão presentes no sistema nervoso central (SNC) e em órgãos periféricos. A interação leptina-receptor promove a ativação de diferentes vias de sinalização intracelulares, como JAK/STAT, MAPK e PI3K, sendo a JAK/STAT, uma das principais vias de respostas à leptina para manutenção do equilíbrio energético do organismo e função neuroendócrina (FIGURA 5). Essa via é iniciada através da

ligação da leptina aos seus receptores presentes no núcleo arqueado hipotalâmico, (ZHANG et al., 2005; PARK et al., 2014; BATISTA, 2002).

A ligação da leptina resulta na dimerização do seu receptor, que ativa à formação de um complexo com a proteína citosólica Janus quinase 2 (JAK2). Associada ao receptor, JAK2 se autofosforila e fosforila os resíduos de tirosina no receptor (Tyr985, Tyr1077 e Tyr1138). Os transdutores de sinal e ativadores de transcrição (STAT3 e STAT5) se ligam a fosfo-Tyr1138 e fosfo-Tyr1077 do receptor e também são subsequentemente fosforilados e dimerizados. Os dímeros STAT3 e STAT5 ativos translocam para o núcleo para ativar a transcrição de seus genes-alvo, que medeiam o efeito anorexigênico da leptina. (PARK; AHIMA, 2015; ZHANG et al., 2005). Assim, a ativação da expressão de pro-opiomelanocortina/transcritos regulados por cocaína e anfetamina (POMC/CART) e inibição da expressão do peptídeo relacionado *agouti*/neuropeptídeo Y (AgRP/NPY), reduz a ingestão de alimentos, aumenta o gasto de energia e reduz o peso corporal. (BAPTISTA, 2002). Um dos genes alvos específicos da STAT3 é o supressor da sinalização de citocinas 3 (SOCS3), que inibe a via JAK2/STAT3 interagindo com fosfo-Tyr985 do receptor ou com JAK2 e, portanto, é considerado um inibidor de realimentação da sinalização de leptina, pois promove esse *feedback* negativo (ALLISON; MYERS, 2014). Outra proteína que atua como inibidora da sinalização da leptina é a tirosina fosfatase 1B (PTP1B), que desfosforila JAK2. (PARK; AHIMA, 2015).

A interação leptina e o receptor Ob-Rb também regula sinalização de fosfatidilinositol 3 quinase (PI3K) através da fosforilação do substrato do receptor de insulina (IRS) mediada por JAK2, apontando para forte correlação entre leptina e insulina uma vez que a via PI3K, também ativada pela insulina, promove a expressão de POMC e NPY (THON; HOSOI; OZAWA, 2016).

FIGURA 5 - CASCATA DE SINALIZAÇÃO DA LEPTINA MEDIADA PELA VIA JAK/STAT



A tirosina quinase JAK2 é ativada pela ligação da leptina aos seus receptores. JAK2 ativada promove a fosforilação dos resíduos de tirosina que se ligam às proteínas STAT. Após a ativação, as proteínas STAT se dimerizam e translocam para o núcleo, onde iniciam a transcrição dos genes da POMC e SOCS3. Outra via de sinalização da leptina pela interação com o receptor Ob-Rb é a do PI3K, na qual JAK2 se autofosforila e em seguida fosforila IRS. O IRS fosforilado ativa o PI3K, que promove a expressão da POMC e NPY, de maneira semelhante a insulina. A sinalização da leptina é encerrada por *feedback* negativo mediado por SOCS3.

Fonte: Adaptado de Allison & Myers (2014).

Como a leptina compartilha rotas de biossinalização em comum com a insulina, um estudo avaliou o efeito da leptina sobre o metabolismo de glicose e lipídeos (KAMOHARA et al., 1997). Nesse estudo, após infusão tanto intravascular como intracerebroventricular de leptina em camundongos selvagens, foi observado um aumento no metabolismo e captação de glicose, bem como, no metabolismo de lipídeos, acompanhados por uma diminuição do conteúdo de glicogênio hepático e manutenção das concentrações de insulina e da glicemia. Além disso, foi constatado que as respostas metabólicas foram semelhantes para as duas rotas de infusão de leptina, indicando que a ação desse hormônio foi decorrente da sua interação com seus receptores no sistema nervoso central, e que novos sinais eferentes poderiam ter surgido após o tratamento com leptina. (KAMOHARA et al., 1997)

Outro estudo mostrou que o tratamento de leptina, associado ou não com a insulinoterapia, em camundongos não obesos com DM1 reduziu os valores de Hb1AC, estabilizou os níveis glicêmicos e não aumentou a massa de gordura. Cabe ressaltar que em condições nas quais apenas leptina foi administrada nos camundongos, a lipogênese foi suprimida, ao contrário da monoterapia com insulina, onde foi verificado o aumento da lipogênese e dos fatores envolvidos na colesterogênese. Portanto, a administração da leptina em camundongos DM1 não obesos mostrou ser positiva (WANG et al., 2010). Embora os mecanismos subjacentes a esses efeitos não sejam totalmente elucidados, evidências sugerem que a leptina provoca seus efeitos antidiabéticos inibindo o glucagon, hormônio contrarregulatório à insulina proveniente das células  $\alpha$  pancreáticas. (TUDURI et al., 2009).

Diante das ações promovidas pela administração de leptina em indivíduos DM1, levantou-se a possibilidade que o estabelecimento de uma terapia com leptina associada a insulinoterapia poderia beneficiar pacientes DM1, principalmente no controle da glicemia, com menos episódios abruptos de hiperglicemia e hipoglicemia devido ao uso de insulina exógena e, conseqüentemente no controle do peso, da hiperfagia e cetoacidose. Entretanto, mais estudos são necessários para avaliar essas possibilidades. (GOLDENBERG et al., 2014; UNGER; ROTH, 2015; WANG et al., 2010).

Ainda não existem muitos dados clínicos envolvendo pacientes com DM que permitam comprovar esses resultados benéficos do emprego da leptina em humanos. O primeiro ensaio clínico de infusão de leptina por 12 semanas e 20 semanas em

pacientes com DM1 sob insulinoterapia não revelou melhorias significativas no parâmetro de HbA1c, não reduziu os níveis de triglicerídeos, mas por outro lado, ocorreu a redução de 2,6 kg em 12 semanas e 4,8 kg em 20 semanas e, após 12 semanas, a dose de insulina foi reduzida em 50%. Com a interrupção do tratamento, a dose de insulina foi aumentada em 4,4 unidades. Diante dos resultados, os pesquisadores acreditam que a variabilidade biológica de cada paciente possa ter influenciado nas respostas da leptinoterapia e que a dose de leptina empregada pode ser aumentada. (VASANDANI et al., 2017).

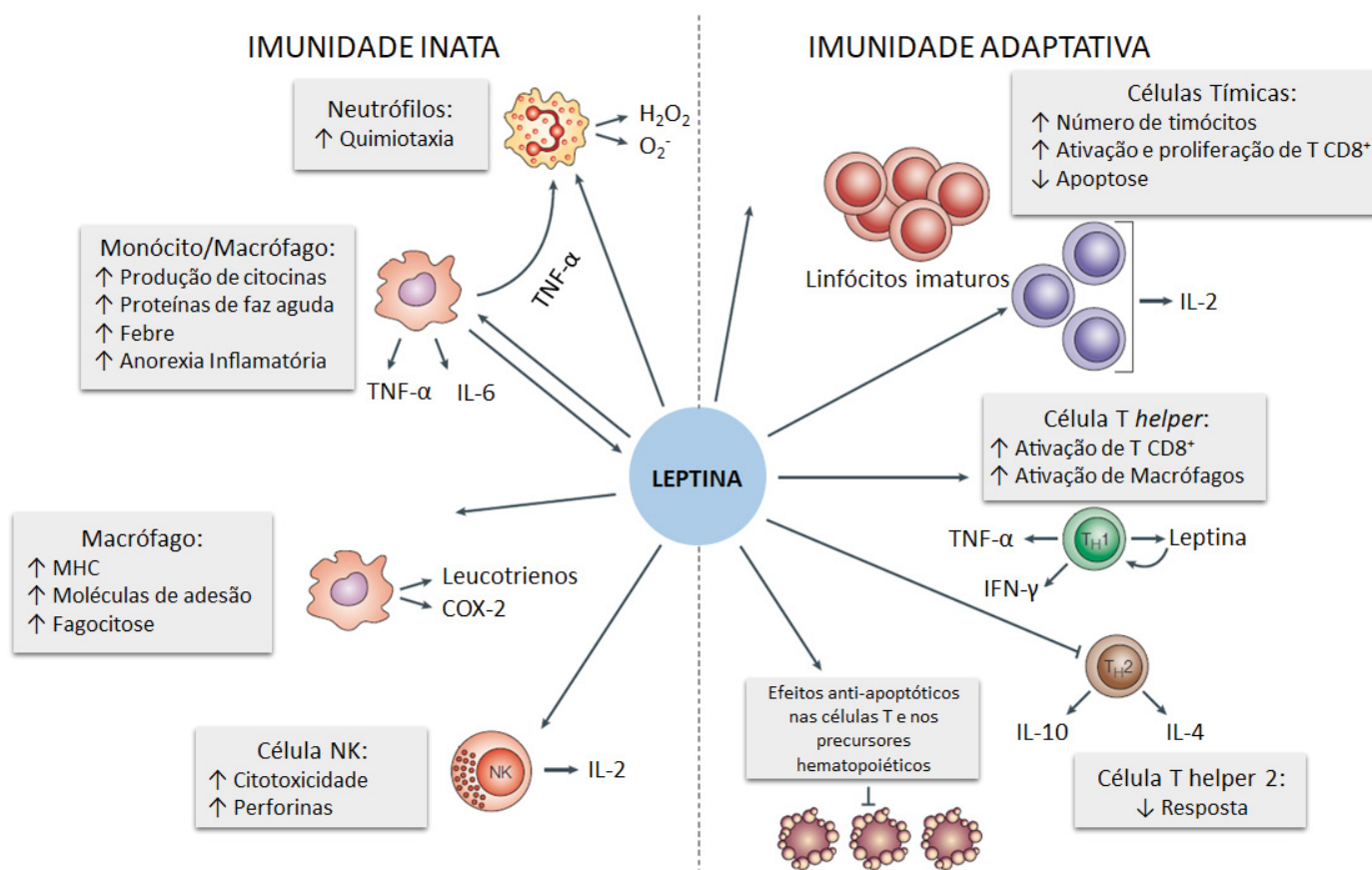
Cabe ressaltar que a leptina tem outras funções além daquelas relacionadas à homeostasia energética. Por exemplo, há a associação da leptina também com as respostas inflamatórias e ao sistema imunológico (FIGURA 6), de fundamental importância para pacientes DM1. Procaccini e colaboradores sugerem que crianças com deficiência de leptina são mais propensas a infecções e anormalidades da função das células T, e, a administração de leptina pode normalizar essas anormalidades. (PROCACCINI et al., 2017).

Da mesma forma, foi reconhecido que a leptina tem diversos efeitos na imunidade adaptativa e inata, o que sugere que a imunomodulação causada pela leptina possa ter potencial terapêutico para o tratamento de várias doenças autoimunes. (OTERO et al., 2005; PÉREZ-PÉREZ et al., 2017; PROCACCINI et al., 2015). Algumas das funções que a leptina pode exercer sob a imunidade inata são o aumento da liberação de espécies reativas de oxigênio (EROS), como peróxido de hidrogênio e superóxido. (PEELMAN et al., 2006); aumento da quimiotaxia de neutrófilos, monócitos e macrófagos; aumento da secreção de citocinas pró-inflamatórias; aumento de expressão de moléculas de adesão, bem como aumento da capacidade citotóxica de células NK (*Natural Killer cell*) e a secreção de interleucina 2 (IL-2) e perforina, que por sua vez regulam as respostas autoimunes, além de agir em sinergismo com a interleucina 1 beta, através da indução da óxido nítrico sintase, que promove a produção de IL-6, IL-8 e Prostaglandina E2. (OTERO et al., 2005b; PROCACCINI et al., 2015; TSCHÖP et al., 2010; ZHAO et al., 2003).

No caso de imunidade adaptativa, a leptina reduz a taxa de apoptose de linfócitos T do timo, estimulando sua maturação e proliferação. Nas respostas imaturas das células T, a leptina aumenta sua proliferação e estimula a liberação de IL- e aumenta a secreção de TNF- $\alpha$  e interferon gama (IFN- $\gamma$ ) por linfócitos T auxiliares tipo 1 (Th 1), que promovem a produção de IgG em linfócitos B. A produção de leptina

de maneira autócrina por células Th1 continua esse processo. Toda essa cascata sugere que a leptina regula a apresentação cruzada de antígenos, impedindo a apoptose de células apresentadoras de antígenos, linfócitos T maduros e células precursoras hematopoiéticas. (LA CAVA; MATARESE, 2004).

FIGURA 6 - INTERAÇÃO DA LEPTINA COM O SISTEMA IMUNE INATO E ADAPTATIVO



A leptina afeta a imunidade inata e adaptativa. Na imunidade inata, a leptina modula a atividade e a função dos neutrófilos, aumentando a quimiotaxia e a secreção de EROS. Nos seres humanos, a ação da leptina parece ser mediada pelo  $TNF-\alpha$  secretado por monócitos. A leptina aumenta a fagocitose por monócitos/macrófagos e melhora a secreção de mediadores pró-inflamatórios. Nas células NK, a leptina aumenta a capacidade citotóxica e secreção de perforinas e  $IL-2$ . Na imunidade adaptativa, a leptina afeta a geração, maturação e sobrevivência das células T do timo, reduzindo sua taxa de apoptose. Nas respostas mediadas por células T imaturas, a leptina aumenta a proliferação e secreção de  $IL-2$ . Nos linfócitos T *helper*, a leptina promove a mudança do perfil de resposta para o tipo 1 ( $T_H1$ ), aumentando a secreção de  $IFN-\gamma$  e  $TNF-\alpha$ . Este processo é sustentado por uma alça autócrina de secreção de leptina pelas células  $T_H1$ . Finalmente, a leptina tem efeitos anti-apoptóticos nas células T maduras e precursores hematopoiéticos.

Fonte: Adaptado de La Cava & Matarese (2004).



### 3.3.2 Interleucina 6 (IL-6)

Pertencente a subfamília de citocinas de classe I (HIBI et al., 1990), a IL-6 é produzida não apenas por macrófagos e linfócitos T ativados, mas também por fibroblastos, células endoteliais e outras células somáticas. A IL-6 possui ação pleiotrópica e consequentemente, está envolvida em respostas imunes, hematopoese, inflamação, metabolismo ósseo e desenvolvimento dos sistemas neuronais e cardiovasculares. (HASEGAWA et al., 2016; JONES; MAERZ; BUCKNER, 2018).

Para desencadear a resposta inflamatória, a IL-6 interage com a seu receptor de membrana (IL-6R $\alpha$ ) presente nos linfócitos T, hepatócitos, megacariócitos, neutrófilos e monócitos. A interação entre a IL-6 e o receptor promove a associação de uma glicoproteína de membrana, a gp130, ao receptor, o que leva a ativação da cascata de transdução de sinal JAK/STAT. O receptor da IL-6 também se apresenta na forma solúvel, a sIL-6R $\alpha$ , a qual está presente no soro. Quando a IL-6 interage com o receptor solúvel, o complexo formado, IL-6/sIL-6R $\alpha$ , liga-se ao receptor gp130 presente na membrana plasmática e a sinalização, via JAK/STAT, é deflagrada. Mas cabe ressaltar que, também existe a forma solúvel da gp130 e sua interação com o complexo IL-6/sIL-6R $\alpha$  acarreta na inibição da via de sinalização. (MIHARA et al., 2012). Portanto, o desencadeamento do sinal de IL-6 pode resultar em inflamação local, e quando a IL-6 está disponível no soro resulta em febre e respostas inflamatórias de fase aguda. (BARTON, 1996).

Enfim, como a IL-6 tem sido caracterizada como uma citocina importante na inflamação crônica, em respostas imunológicas, consequentemente em doenças autoimunes, como o DM1 (BARR et al., 2012), estudos tem buscado a associação entre níveis séricos de IL-6 em pacientes portadores de DM1. Essa resposta foi apresentada em uma metanálise que explorou 20 trabalhos de caso-controle com DM1, cuja conclusão foi que os níveis de IL-6 em pacientes com DM1 estavam aumentados em relação ao grupo controle na busca. (CHEN et al., 2017)

### 3.3.3 Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- $\alpha$ )

O fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) é produzido por várias células do sistema imune, apresentando características pró-inflamatórias importante que medeiam respostas inflamatórias agudas e crônicas. (NASH et al., 2019; PROCACCINI et al., 2015). Esta citocina, através da ativação do eixo hipofisário, induz a liberação de vários hormônios, a produção de proteínas da fase aguda, a expressão de moléculas de adesão pelas células endoteliais, que resulta no transporte de leucócitos para a corrente sanguínea. (TRAVERS; WALPOR, 2014).

Os receptores do TNF- $\alpha$  (TNFR), como os receptores de leptina e IL-6, dependem da ligação de proteínas adaptadoras para ativar as vias intracelulares. A ligação dessas proteínas adaptadoras aos TNFRs implica na ativação de diferentes vias como as das caspases que levam à apoptose ou mais comumente das vias que ativam os fatores de transcrição NF- $\kappa$ B e AP-1, que induzem a expressão de genes envolvidos nas respostas inflamatórias agudas e crônicas. (BAUD; KARIN; KARIN, 2001; CABAL-HIERRO; LAZO, 2012).

Em sua ação sistêmica, o TNF- $\alpha$  pode causar febre, mialgias, mal-estar, hipotensão, edema, caquexia, osteoporose, dentre outros sinais inflamatórios. (TRAVERS; WALPOR, 2014). Esta citocina está correlacionada com o percentual de gordura corporal e pode ter sua expressão desregulada no estado obeso de maneira independente da idade. (GUEDES et al., 2015; KIRCHGESSNER et al., 1997). Estudos ainda associam o TNF- $\alpha$  com a resistência a ação da insulina através da supressão dos genes que codificam os transportadores de glicose (GLUT-4), do próprio receptor de insulina, do substrato 1 do receptor de insulina. Ou através da inibição da via de sinalização do receptor de insulina e inibição de fatores de transcrição no tecido adiposo, que regulam a sensibilidade à insulina. (AKASH; REHMAN; LIAQAT, 2018; GHANIM et al., 2007; KRODER et al., 1996; RYDÉN et al., 2004). Todas essas ações são reconhecidas no quadro do DM2 e associadas com o aumento da concentração desta citocina. (ARORA et al., 2011; BOUHAHA et al., 2010; CHAN et al., 2011; GARCÍA-CHAPA et al., 2017; MIRZA et al., 2012; RODRIGUES et al., 2015).



Vários polimorfismos do gene produtor desta citocina vêm sendo estudados e, mostram associações entre o aumento da atividade do TNF- $\alpha$  com uma variedade de doenças autoimunes. O TNF- $\alpha$  promove a inflamação e está exacerbada em distúrbios autoimunes, como artrite reumatoide, espondilite anquilosante, doença de Crohn e psoríase. (PROCACCINI et al., 2015). No DM1 existem evidências que associam maiores concentrações de TNF- $\alpha$  a um aumento na predisposição ao desenvolvimento do DM1, bem como associação a eventos desfavoráveis, como pé diabético e retinopatia. (DHAMODHARAN et al., 2015; FENG; LI; SUN, 2009; MA et al., 2010; NOBLE et al., 2006; PATENTE et al., 2015)

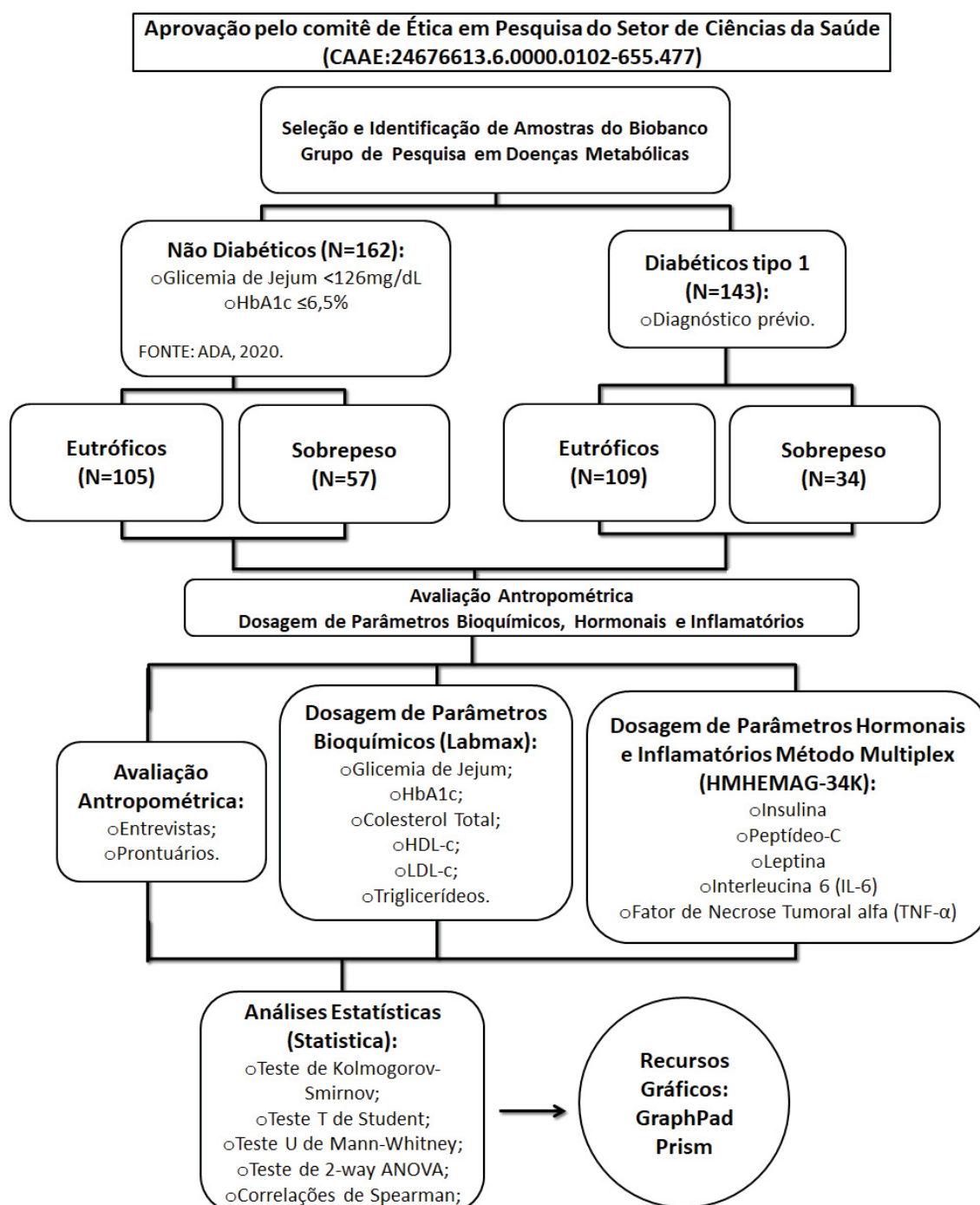
As várias interações entre o TNF- $\alpha$  e as doenças autoimunes o tornam alvo de ação farmacológica, com o uso de anticorpos contra esta citocina ou seus receptores. Porém, tais imunoterapias reduzem a resistência do hospedeiro e podem resultar na ativação de infecções latentes. (GERRIETS; KHADDOUR, 2019; MONACO et al., 2015). No DM1 estudos feitos com o fármaco Etanercept, um neutralizador de TNF- $\alpha$ , ajudou a reduzir a porcentagem de hemoglobina glicada e as doses de insulina necessárias para pacientes com a doença recém diagnosticada, sugerindo que o uso deste fármaco pode ajudar na preservação das células produtoras de insulina bem como na sua função residual. (MASTRANDREA et al., 2009).

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 FLUXOGRAMA DE TRABALHO

O presente trabalho seguiu o fluxograma ilustrado pela figura abaixo.

FIGURA 7 - FLUXOGRAMA DE TRABALHO



## 4.2 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Para uso e seleção de amostras de pacientes com DM1 e pacientes controle, tem-se o termo de aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná sob o Registro CAAE: 24676613.6.0000.0102, número de parecer: 655.477.

## 4.3 SELEÇÃO DE AMOSTRAS DO BIOBANCO

No presente estudo, pacientes com DM1 (N = 143) foram selecionados através do acesso ao Biobanco do Grupo de Pesquisa em Doenças Metabólicas (GPDM) da UFPR, coletados a partir da participação na rotina de coleta de exames do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital de Clínicas - UFPR (HC-UFPR). Os dados antropométricos, clínicos e laboratoriais foram obtidos através da aplicação de entrevista (ANEXO 1), complementados com pesquisa em prontuário disponibilizado pela Unidade de Endocrinologia Pediátrica da UFPR (UEP-UFPR) e através do uso do serviço de informação hospitalar do HC-UFPR. As amostras de sangue dos indivíduos do grupo controle (N = 162) foram acessadas pelo GPDM e foram obtidas durante a coleta de sangue realizada pelo Laboratório Escola do Curso de Farmácia da UFPR, através do programa de pesquisa e extensão.

Para amostras de soro, foram coletados 4,0 mL de sangue periférico em tubos à vácuo contendo ativador de coágulo e tubos com gel separador (*BD Vacutainer® SST® II Advance- BD*). Após coleta, os tubos foram deixados em repouso por cerca de 10 minutos em temperatura ambiente e, em seguida foram centrifugados por 20 minutos, a 3500 rpm, em temperatura ambiente. As amostras foram aliquotadas em microtubos de 1,5 mL, e armazenadas a - 80 °C.

#### 4.4 GRUPOS AMOSTRAIS

As amostras do grupo controle e do grupo com DM1 foram sub agrupadas de acordo com parâmetro classificatório, escore Z do índice de massa corpórea (IMCz). O estado nutricional foi estabelecido para crianças e adolescentes (0 - 19 anos) com base nos critérios preconizados pela Organização Mundial da Saúde (OMS, 2015) e pela Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica (ABESO, 2016), para avaliar as condições de nutrição dependentes do peso, altura, sexo e idade dessa população (QUADRO 4). Portanto, de acordo com IMCz, os participantes foram classificados nos seguintes grupos: DM1 eutróficos (N=109), DM1 com sobrepeso (N = 34), controles eutróficos (N = 105) e controles com sobrepeso (N = 57). Indivíduos com valores de IMCz inferiores a -2 foram excluídos e casos com valores acima de +2 não foram detectados.

QUADRO 4 – CLASSIFICAÇÃO DA CONDIÇÃO DE NUTRIÇÃO PARA AS IDADES DE 5 A 19 ANOS SEGUNDO A ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE

CONDIÇÃO	IMC <sub>z</sub>
Magreza grave	< -3
Magro	< -2
Eutrófico	≥ -2 e ≤ +1
Sobrepeso	≥ +1 e ≤ +2
Obeso	> +2 e ≤ +3
Obesidade grave	> +3

IMC<sub>z</sub>: z-score do índice de massa corpórea.

Fonte: Adaptado de ABESO (2016).

## 4.5 DOSAGENS BIOQUÍMICAS

### 4.5.1 Parâmetros Metabólicos e Inflamatórios

As quantificações dos parâmetros insulina, peptídeo C, leptina, fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e interleucina 6 (IL-6) foram realizadas de acordo com o método *MILLIPEX<sup>®</sup> MAP Kit, Human Metabolic Hormone Magnetic Bead Panel – EDM Millipore Co.* Para as leituras, foi utilizado o equipamento espectrofotométrico *MAGPIX<sup>®</sup> - LUMINEX<sup>®</sup> Co,* com *software xPOENT<sup>®</sup>* alocado no Laboratório técnico multiusuário da Pontifícia Universitária Católica do Paraná (PUC-PR).

O *MILLIPEX<sup>®</sup> MAP Kit* é baseado na tecnologia *LUMINEX<sup>®</sup> xMAP<sup>®</sup>*. Este método de ensaio possui a capacidade de realizar imunoensaios em superfície de esferas magnéticas codificadas por fluorescência *MagPlex<sup>®</sup>-C*, de maneira a adicionar várias esferas conjugadas com diferentes anticorpos específicos no conjunto a ser analisado, que resulta na capacidade de se obter vários resultados utilizando apenas poucos  $\mu$ L de cada amostra, reduzindo o tempo, trabalho e custos em relação aos métodos tradicionais.

O *LUMINEX<sup>®</sup>* usa técnicas próprias para codificar internamente microesferas de cores com dois corantes fluorescentes, através de concentrações precisas desses corantes, conjuntos de esferas de cores distintas podem ser criadas, cada uma das quais revestidas com um anticorpo de captura específico para um determinado analito. Ao se introduzir uma amostra teste contendo antígenos detectáveis pelo *kit* comercial se tem a reação antígeno anticorpo específica em seguida um anticorpo de detecção biotilado é introduzido. A mistura de reação é então incubada com a molécula repórter estreptavidina-PE, para completar a reação na superfície de cada microesfera. O conjunto é analisado então por equipamentos que se baseiam em citometria de fluxo ou CCD (Cromatografia em Camada Delgada) em conjunto a espectrofotometria, que identificam de maneira individual as microesferas com base nos sinais da molécula repórter fluorescente.

#### 4.5.2 Parâmetros Bioquímicos

Para a caracterização dos grupos, os parâmetros associados ao perfil glicêmico, glicemia em jejum e a hemoglobina glicada (HbA1C), foram quantificados. As determinações da concentração de colesterol total, colesterol de alta densidade (HDL-c) e triglicerídeos (TG) também foram realizadas, já o LDL-c foi calculado pela equação de Friedwald.

As análises foram feitas nos sistemas automatizados *Architect Ci8200* (Abbott Diagnostics, LaKe Forest, IL, EUA) do Laboratório de Imunoquímica, Hospital de Clínicas - UFPR e *Labmax<sup>®</sup> 400*, (Labtest, Minas Gerais Brasil) alocado no Laboratório Escola de Análises Clínicas – UFPR). Os reagentes, calibradores e controles empregados foram dos fabricantes dos equipamentos.

#### 4.6 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Para os cálculos de IMC e IMCz foi utilizado a ferramenta de calculadora do *Medscape* para meninos (MEDSCAPE, 2020a) e meninas (MEDSCAPE, 2020b). As análises estatísticas foram efetuadas utilizando o *software Statistica* para *Windows* 10.0 (*StatSoft*®, Inc. Tulsa, OK). Os dados dos parâmetros antropométricos e bioquímicos dos grupos em estudo foram submetidos ao teste de normalidade de *Kolmogorov-Smirnov*. Àquelas que apresentaram característica de curva de distribuição Gaussiana, ditas paramétricas, foram comparadas pelo *teste t* de *Student* bicaudal, tendo seus resultados apresentados pela média mais ou menos o desvio padrão ( $\bar{X} \pm DP$ ). Para as variáveis não paramétricas, foi utilizado o *teste “U”* de *Mann-Whitney*, onde os resultados foram representados por mediana e intervalos interquartis (Md; Q1-Q3). A comparação de múltiplas variáveis foi realizada empregando a análise de *two-way ANOVA* pelo *software GraphPad Prism* para *Windows* 10.0 (*GraphPad Software*, La Jolla, CA), bem como a realização de artes gráficas para o presente trabalho. Para as análises de correlação foram utilizados o modelo descrito por *Spearman* de correlação linear, enquanto as classificações dos coeficientes encontrados foram executadas segundo Akoglu (2018). Para todas as análises estatísticas, a probabilidade (*P*) inferior a 5% ( $P < 0,05$ ) foi considerada significativa.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS E BIOQUÍMICAS DOS GRUPOS ESTUDADOS

Inicialmente, o grupo não diabético ou controle (N = 162) e o grupo diabético ou DM1 (N = 141) foram caracterizados quanto aos dados antropométricos e parâmetros bioquímicos. Para o grupo não diabético, a idade mediana foi 10 anos (10-11 anos) e 56% dos indivíduos do grupo eram do sexo masculino. Já para o grupo diabético, a idade mediana foi 11 anos (9-13 anos) e 49% dos participantes foram do sexo masculino. Ambos os grupos não apresentaram diferenças significativas entre os parâmetros altura, peso e consequentemente índice de massa corpórea (IMC). Já os valores de IMCz ou o escore Z do IMC foram significativamente diferentes, sendo  $0,53 \pm 1,06$  para o grupo controle e  $0,26 \pm 0,99$  para o grupo DM1 (TABELA 1).

Por se tratar de um grupo de crianças e adolescentes, a variação no desenvolvimento corpóreo é grande, dado aos eventos associados ao crescimento, como a puberdade e o estirão de crescimento. Atualmente, existem 3 tipos de classificações para o desenvolvimento corpóreo, que são baseadas no IMC e seus valores derivados (escore Z e percentis): (1) curvas de referência estabelecidas pelo CDC (*Centers for Disease Control*), nas quais os *cutoffs* baseiam-se nos percentis, que são medidas que dividem a amostra em 100 partes por ordem crescente dos dados, cada uma com uma quantidade de dados aproximadamente igual. (VIEIRA, 1987). Os valores de *cutoffs* para sobrepeso é o percentil 85% e para obesidade é o percentil de 95%. (VITAL et al., 2000), mas cabe ressaltar que diferenças étnicas não são consideradas nesse modelo. (JAMES; LOBSTEIN, 2009; NCD-RISC, 2017); (2) sistema da *International Obesity Taskforce* (IOTF), o qual indica que indivíduos com valores de IMC igual ou acima de  $25 \text{ kg/m}^2$  e até  $29,9 \text{ kg/m}^2$  apresentam sobrepeso e acima de  $30 \text{ kg/m}^2$  apresentam obesidade. Essa classificação é recomendada para adultos, pois não reflete o estado nutricional, que é importante no caso de crianças e adolescentes. (COLE et al., 2000); (3) curvas de crescimento segundo a OMS, com *cutoffs* que baseiam-se exclusivamente no escore Z do IMC (IMCz) de forma ajustada



ao sexo e a idade dos indivíduos em questão. (OMS, 2015), sendo que estatisticamente, o escore Z descreve quantos desvios padrão estão acima ou abaixo de um resultado individual que se encontra dentro de uma população com idade específica ou tamanho específico. O cálculo do escore Z é realizado a partir da diferença entre um valor individual para um determinado parâmetro e a média da população dividida posteriormente pelo desvio padrão. O escore Z pode ser calculado não apenas para o IMC, mas para qualquer parâmetro numérico. (CHUBB; SIMPSON, 2012; COLE et al., 2005).

Quando associado ao IMC, o escore Z é útil para avaliar o estado nutricional de maneira transversal, ou seja, a elevação no valor de IMCz representa ganho de estatura e/ou peso em comparação a população geral, enquanto valor de IMCz baixo representa perda de peso e/ou baixa estatura em comparação a população geral, o que faz do IMCz uma opção lógica para medir a mudança do estado nutricional. (COLE et al., 2005).

O valor inferior de IMCz para o grupo dos diabéticos ( $0,26 \pm 1,06$ ) em relação ao grupo não diabético ( $0,53 \pm 0,99$ ) foi decorrente das próprias características do DM1 manifesto, no qual há perda de peso abrupta acompanhada de desidratação, devido às alterações metabólicas, principalmente ligadas à poliúria. (WOLFSDORF; GLASER; SPERLING, 2006). Em pesquisa realizada com jovens norte-americanos DM1, o valor do IMCz foi determinado para o grupo DM1 com  $Hb1AC < 7,5\%$  [ $0,6 (0,4-0,8)$ ]; DM1 com  $Hb1AC \geq 7,5\%$  [ $0,5 (0,4-0,6)$ ] e grupo controle [ $0,7 (0,5-0,8)$ ]. (GUY et al., 2009). Os valores dos IMCz dos grupos com DM1, independente do controle glicêmico, foram maiores em relação ao grupo DM1 do presente estudo ( $0,26 \pm 1,06$ ), indicando, provavelmente, uma carência nutricional neste último.

Os parâmetros glicêmicos categorizaram com eficiência ambos os grupos (TABELA 1). Os valores da glicemia de jejum e HbA1c para o grupo controle foram 91 mg/dL e 5,2%, respectivamente, caracterizando indivíduos euglicêmicos. Já para o grupo diabético, os valores de glicemia em jejum e HbA1c obtidos foram 245 mg/dL e 9,7%, respectivamente. Mesmo com a insulinoterapia sendo realizada conforme preconizado pela ISPAD, com doses variando de 0,4 a 1,0 unidades/kg/dia, os marcadores de controle glicêmico estavam muito acima dos valores estabelecidos de glicemia de jejum (70-130 mg/dL) e HbA1c ( $<7,0\%$ ). (ADA, 2020b, SBD, 2020; DANNE et al., 2018; DIMEGLIO et al., 2018).

Em relação ao perfil lipídico (TABELA 1), exceto para a concentração de triglicerídeos, os demais parâmetros apresentaram valores significativamente superiores no grupo DM1 em relação ao grupo controle. Portanto, ao comparar grupo DM1 vs grupo controle, os resultados para colesterol total foram 174 mg/dL vs 151 mg/dL; HDL-c, 56 mg/dL vs 51 mg/dL e LDL-c, 102 mg/dL vs 80 mg/dL. Enquanto o valor de triglicerídeos foi 68 mg/dL para o grupo DM1, o valor do grupo controle foi 93 mg/dL (TABELA 1). Em estudo caso-controle realizado por Guy e colaboradores (2009) com jovens portadores de DM1, os valores de colesterol total, HDL-c e LDL-C também foram maiores para o grupo DM1 com Hb1AC  $\geq 7,5\%$  em relação ao controle. Comparativamente, o valor do grupo DM1 frente ao grupo controle para o colesterol total foi 170 mg/dL (166-174 mg/dL) vs 156 mg/dL (152-161 mg/dL), para HDL-c foi 52 mg/dL (51-54 mg/dL) vs 46 mg/dL (44-48 mg/dL), enquanto para LDL-c foi 100mg/dL (97-104mg/dL) vs 92 mg/dL (88-96 mg/dL). Apenas a concentração de triglicerídeos foi estatisticamente igual entre os grupos, sendo para DM1 igual a 77 mg/dL (72-82 mg/dL) e controle igual 81 mg/dL (76-87 mg/dL).

Em outro estudo caso-controle, homens portadores de DM1 por um tempo médio de 19 anos e faixa etária por volta de 40 anos apresentaram um baixo controle glicêmico (Hb1AC:  $9,7 \pm 1,9\%$ ) associado a  $116 \pm 45$  mg/dL de triglicerídeos, mas após hospitalização por duas semanas para controlarem a glicemia, o valor de triglicerídeos passou para  $85 \pm 29$  mg/dL, enquanto para o grupo controle ou não DM1, o valor foi igual a  $98 \pm 29$  mg/dL. Em relação ao HDL, antes da adequação da insulinoterapia, a concentração foi  $52 \pm 10$  mg/dL, depois passou para  $48 \pm 10$  mg/dL e, para o grupo controle, o valor foi  $46 \pm 8$  mg/dL. (JAMES; POMETTA, 1990).

Diante dos seus resultados e do estudo de James e Pometta (1990), Guy e colaboradores (2009) inferiram que o menor ou igual valor de triglicerídeos e o maior valor de HDL em pacientes com DM1 em relação ao grupo controle poderia ser devido à insulinoterapia, pois em condições normais, lipoproteínas ricas em triglicerídeos seriam rapidamente hidrolisadas pela lipoproteína lipase do tecido adiposo induzida por insulina e, portanto, a terapia intensiva com insulina estaria tipicamente associada a uma queda acentuada dos níveis de triglicerídeos. (GUY et al., 2009). Além disso, aumento da atividade da proteína de transferência de colesterol esterificado, pode enriquecer o HDL-c com triglicerídeos advindos de outras frações de colesterol, como por exemplo o VLDL-c e IDL-c. (BAGDADE; RITTER; SUBBAIAH, 1991).

TABELA 1– COMPARAÇÃO ANTROPOMÉTRICA E BIOQUÍMICA ENTRE O GRUPO DM1 E GRUPO CONTROLE DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES

PARÂMETRO	CONTROLE N = 162	DM1 N = 143	P
Sexo (M/F)	90/73	71/75	0,95 **
Idade (anos)	10 (10 - 11)	11 (9 - 13)	<b>&lt; 0,001 **</b>
Idade quando diagnosticado (anos)	NA	7 (4 - 9)	-
Tempo de diagnóstico (anos)	NA	4 (2 - 8)	-
Insulinoterapia (UI/kg)	NA	0,82 ± 0,28	-
Altura (m)	1,44 ± 0,09	1,44 ± 0,15	0,91 *
Peso (kg)	39 (33 – 45)	40 (30 – 51)	0,95 **
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	18 (17 – 21)	18 (17 – 21)	0,98 **
IMCz	0,53 ± 1,06	0,26 ± 0,99	<b>0,02 *</b>
Glicemia em jejum (mg/dL)	91 (85 – 98)	245 (161 – 337)	<b>&lt; 0,001 **</b>
HbA1c (%)	5,2 (5,1 – 5,4)	9,7 (8,7 – 11,1)	<b>&lt; 0,001 **</b>
Colesterol Total (mg/dL)	151 ± 28	174 ± 37	<b>&lt; 0,001 *</b>
HDL-c (mg/dL)	51 ± 12	56 ± 13	<b>&lt; 0,001 *</b>
LDL-c (mg/dL)	80 ± 29	102 ± 29	<b>&lt; 0,001 *</b>
Triglicerídeos (mg/dL)	93 (61 – 130)	68 (54 – 89)	<b>&lt; 0,001 **</b>
Insulina (ng/mL)	0,38 (0,23 – 0,56)	0,19 (0,06 – 0,44)	<b>&lt; 0,001 **</b>
Peptideo-C (ng/mL)	0,95 (0,58 – 1,37)	0,03 (0,01 – 0,15)	<b>&lt; 0,001 **</b>
Leptina (ng/mL)	1,42 (0,59 – 3,90)	0,94 (0,48 – 2,63)	<b>0,01 **</b>
IL-6 (pg/mL)	1,91 (1,25 – 5,62)	1,61 (1,25 – 2,98)	<b>0,04 **</b>
TNF-α (pg/mL)	3,06 ± 1,26	3,35 ± 1,57	0,07 *

Legenda: (NA): Não aplicável; IMC: Índice de massa corpórea; IMCz: Z-score do índice de massa corpórea; HbA1c: Hemoglobina glicada; HDL-c: Fração “*High density Lipoprotein*” do colesterol; LDL-c: Fração “*Low density Lipoprotein*” do colesterol; IL-6: Interleucina 6; TNF-α: Fator de necrose tumoral alfa. (\*): Dado representado por média ± desvio padrão, refere-se a parâmetros com distribuição normal e analisado pelo teste *T de Student*; (\*\*) Dado referente a parâmetro sem distribuição normal, sendo representado por mediana (intervalo interquartil 25% - 75%) e estatisticamente analisado pelo teste *U de Mann-Whitney*. Foram considerados estatisticamente relevantes valores de  $P < 0,05$  que se encontram destacados em negrito.

Fonte: O Autor (2020).

Os parâmetros insulina, peptídeo-C e leptina apresentaram concentrações estatisticamente inferiores no grupo diabético em relação ao grupo não diabético (TABELA 1). No grupo diabético, não foi possível discriminar a concentração de insulina (0,19 [0,06-0,44 ng/mL]) endógena e exógena, mas ao analisar a concentração de peptídeo-C (0,03 [0,01-0,15 ng/mL]), observou-se que a concentração da insulina exógena era a majoritária. No grupo não diabético, os valores de concentração de insulina (0,38 [0,23-0,56 ng/mL]) e peptídeo-C (0,95 [0,58-1,37 ng/mL]). No estado de jejum, as concentrações de peptídeo-C podem variar entre 0,9-1,8 ng/mL. (LEIGHTON; SAINSBURY; JONES, 2017). Portanto, a mediana do grupo não diabético atende a esse intervalo de referência, apesar do valor máximo de peptídeo-C detectado ter sido 0,58 ng/mL. Valores de peptídeo-C menores do que 0,6 ng/mL tem sido associado com o diagnóstico de DM1. (LEIGHTON; SAINSBURY; JONES, 2017).

A importância da medição do peptídeo-C como marcador da atividade residual das células  $\beta$  foi determinado através de acompanhamento durante 9 meses de pacientes diagnosticados com DM1 fulminante de acordo com os critérios da Sociedade Japonesa de Diabetes. (SHIBASAKI et al., 2010). A conclusão desse estudo foi que pacientes com concentrações de peptídeo-C entre 0,02-0,3 ng/mL necessitaram de doses diárias menores de insulina em relação aos pacientes com concentração de peptídeo-C inferior a 0,009 ng/mL. Portanto, no presente estudo, as concentrações de peptídeo-C variaram entre 0,01-0,15 ng/mL, indicando ainda alguma produção de insulina endógena no grupo DM1.

A concentração de leptina no grupo não diabético (1,42 [0,59 -3,90 ng/mL]) foi estatisticamente superior em comparação ao grupo diabético (0,94 [0,48-2,63 ng/mL]). Concentrações de leptina ( $0,83 \pm 0,3$  ng/mL) inferiores ao grupo controle ( $1,5 \pm 0,9$  ng/mL), também foram detectadas em crianças (12 anos) portadoras de DM1. (KIREL et al., 2000). Como em ambos os grupos, não houve diferença no valor de IMC ( $18 \text{ kg/m}^2$ ) e do peso (40-42 kg), a sugestão foi que, nas condições de estudo, outros fatores estariam afetando a concentração de leptina e não a adiposidade do grupo DM1. Um desses fatores seria a deficiência de insulina (KIREL et al., 2000). Crianças recém-diagnosticadas para DM1 ao receberem insulino terapia por 3 meses tiveram um aumento na concentração de leptina de  $3,3 \pm 0,2$  ng/mL para  $5,9 \pm 1,3$  ng/mL, indicando um possível efeito da insulina sobre os níveis de leptina. (HANAKI; BECKER; ARSLANIAN, 1999). No entanto, os autores afirmaram que o aumento da

concentração de leptina poderia não ser exclusivamente uma consequência da insulinoterapia, mas estar associada a uma reposição nutricional (HANAKI; BECKER; ARSLANIAN, 1999).

Apesar de serem citocinas pró-inflamatórias, a concentração de IL-6 (1,61 [1,25-2,98 pg/mL]) do grupo DM1 foi inferior em relação ao grupo controle (1,91 [0,25-5,62 pg/mL]) e os valores de TNF-  $\alpha$  não foram estatisticamente diferentes entre o grupo DM1 (3,35 $\pm$ 1,57 pg/mL) e grupo controle (3,06 $\pm$ 1,26 pg/mL). Esses resultados são contrastantes em relação à literatura, que tem apresentado concentrações elevadas dessas citocinas para grupos DM1. (CHEN et al., 2017; QIAO et al., 2017).

## 5.2 PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS DOS GRUPOS DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES NÃO DIABÉTICOS E DIABÉTICOS COM EUTROFIA E SOBREPESO

Com a diferença estatisticamente significativa dos valores de IMCz para os grupos DM1 e controle, o próximo passo foi categorizar os grupos de acordo com as curvas de crescimento estabelecidas pela Organização Mundial de Saúde (OMS, 2015), que analisa de forma conjunta os parâmetros de altura e peso, ilustrados pelo IMC segundo o sexo e a idade. (COLE et al., 2005). Assim, os novos grupos foram não diabéticos eutróficos (N = 105); diabéticos eutróficos (N = 109); não diabéticos com sobrepeso (N = 57) e diabéticos com sobrepeso (N = 34).

A análise estatística dos dados apresentados na TABELA 2 foi realizada através do teste *two-way* ANOVA. Enquanto o método de análise de variância (ANOVA), desenvolvido por Fisher, visa verificar se existem diferenças significativas entre as médias de mais de dois grupos e se existe alguma influência da variável independente sob alguma variável dependente. Por exemplo, um dos objetivos do presente trabalho foi analisar se o DM1 influencia os parâmetros metabólicos e inflamatórios em comparação ao grupo controle. A variável independente é o diabetes tipo 1, uma vez que a análise é feita em comparativo entre ter ou não a doença. Já os parâmetros metabólicos e inflamatórios são ditos como variáveis dependentes, pois

ter ou não o DM1 pode influenciar nos valores destes parâmetros. (OTTENBACHER, 1991; VIEIRA, 1987)

No teste de *two-way* ANOVA, a análise é feita utilizando duas variáveis independentes, no caso, queríamos observar se a presença ou ausência do DM e o fato de ser eutrófico ou ter sobrepeso (IMCz) influenciariam os parâmetros metabólicos e inflamatórios de maneira associada ou não. Essa associação entre ambas variáveis independentes analisadas é avaliada através do valor de *P* de interação, caso as variáveis independentes analisadas sejam independentes entre si, o valor de *P* de interação será  $\geq 0,05$ , entretanto se as variáveis independentes interagem entre si e causarem variações nas variáveis dependentes, o valor de *P* de interação será  $< 0,05$ . Essa capacidade de testar a interação permite que o investigador obtenha informações adicionais não disponíveis em uma abordagem univariada (OTTENBACHER, 1991).

Após a separação dos grupos com base no escore Z do IMC, o perfil dos grupos em relação a idade modificou. A idade mediana para os grupos não diabéticos eutróficos e sobrepeso permaneceu 10 anos, enquanto para os grupos diabéticos eutróficos e com sobrepeso passou de 11 para 12 anos. No entanto, o grupo diabético eutrófico não apresentou diferença estatística não apenas com o grupo diabético com sobrepeso, mas também com os grupos não diabéticos eutróficos e com sobrepeso.

Os valores das médias para o parâmetro altura não foi estatisticamente diferente entre os grupos, mantendo-se em torno de 1,45 metros. No entanto, os valores para o peso e consequentemente o IMC foram diferentes entre os grupos. O peso, como esperado, foi estatisticamente superior nos grupos com sobrepeso, seja não diabético (47 kg) e diabético (53 kg) em relação aos grupos eutróficos não diabéticos (35 kg) e diabéticos (38 kg).

No presente trabalho, o *P* de interação das variáveis independentes de DM1 e IMCz, considerando o parâmetro IMC foi 0,009, que calculado pelo *software GraphPad Prism*, sugere que 1,89% da variância total do IMC é causado pelos fatores de desenvolvimento corpóreo (IMCz) associados ao DM1 (TABELA 2). Portanto, o maior valor de IMC foi para indivíduos diabéticos com sobrepeso (22 kg/m<sup>2</sup>) em comparação ao grupo não diabético com sobrepeso (20 kg/m<sup>2</sup>) e ao grupo diabético eutrófico (17 kg/m<sup>2</sup>). Já entre os eutróficos não diabéticos (18 kg/m<sup>2</sup>) e diabéticos (17 kg/m<sup>2</sup>), foram estatisticamente semelhantes.

Por ser empregado como parâmetro classificatório dos grupos DM1 e controle, o IMCz não diferiu estatisticamente entre os grupos eutróficos, diabéticos (-0,03) e não diabéticos (-0,08), e foi significativamente inferior em relação aos grupos com sobrepeso não diabéticos (1,64) e diabéticos (1,47).

TABELA 2 – COMPARAÇÃO DE PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS ENTRE OS GRUPOS ESTUDADOS

PARÂMETRO	CONTROLE		DM1		P de interação
	EUTRÓFICO (N = 105)	SOBREPESO (N = 57)	EUTRÓFICO (N = 109)	SOBREPESO (N = 34)	
Idade (anos)	10 (10 - 11) <sup>a</sup>	10 (9 - 10) <sup>a</sup>	12 (10 - 13) <sup>a,b</sup>	12 (8 - 13) <sup>b</sup>	0,43
Idade quando diagnosticado (anos)	NA	NA	8 (3 - 11) <sup>c</sup>	6 (3 - 10) <sup>c</sup>	-
Tempo de diagnóstico (anos)	NA	NA	4 (2 - 8) <sup>d</sup>	4 (1 - 7) <sup>d</sup>	-
Insulinoterapia (UI/kg)	NA	NA	0,81 ± 0,25 <sup>e</sup>	0,86 ± 0,36 <sup>e</sup>	-
Altura (m)	1,43±0,09 <sup>f</sup>	1,46±0,10 <sup>f</sup>	1,44±0,15 <sup>f</sup>	1,45±0,17 <sup>f</sup>	0,54
Peso (kg)	<b>34,85</b> (31,00 – 39,10) <sup>g</sup>	<b>46,80</b> (40,50 – 56,10) <sup>h</sup>	<b>37,70</b> (30,00 – 45,40) <sup>g</sup>	<b>52,45</b> (35,50 – 59,00) <sup>h</sup>	0,07
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	<b>17,48</b> (16,30 – 19,20) <sup>i</sup>	<b>19,66</b> (17,90 – 21,57) <sup>j</sup>	<b>17,35</b> (16,14 – 19,46) <sup>i</sup>	<b>22,21</b> (19,64 – 24,61) <sup>k</sup>	<b>0,009</b>
IMCz	<b>-0,03±0,74<sup>l</sup></b>	<b>1,64±0,44<sup>m</sup></b>	<b>-0,08±0,75<sup>l</sup></b>	<b>1,47±0,37<sup>m</sup></b>	0,48

Legenda: (NA): Não aplicável; IMC: Índice de massa corpórea. IMCz: escore Z do índice de massa corpórea. Dado representado por média ± desvio-padrão, refere-se aos parâmetros com distribuição normal. Dado referente a parâmetro sem distribuição normal sendo representado por mediana (intervalo interquartil 25% - 75%). Todos os dados foram analisados segundo o teste análise de variância de duas variáveis independentes (*two-way* ANOVA), com análise *post hoc* de Bonferroni. O P de interação é dado em relação à interação estatística entre o DM1 vs IMCz para cada parâmetro designado nas linhas da tabela. Foram considerados estatisticamente significantes valores de  $P < 0,05$ . Letras iguais designam valores estatisticamente semelhantes ( $P \geq 0,05$ ), enquanto letras diferentes apontam valores estatisticamente diferentes ( $P < 0,05$ ) e estão destacados em negrito.

Fonte: O Autor (2020).



### 5.3 PARÂMETROS BIOQUÍMICOS, HORMONAIS E INFLAMATÓRIOS DOS GRUPOS DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES NÃO DIABÉTICOS E DIABÉTICOS COM EUTROFIA E SOBREPESO

#### 5.3.1 Perfil glicêmico e lipídico

Os valores de glicemia em jejum e Hb1AC continuaram categorizando os grupos não diabético e diabético, independente do eutrofismo e sobrepeso (TABELA 3). No grupo não diabético, os valores de glicemia de jejum foram 92mg/dL para os eutróficos e 90 mg/dL para o sobrepeso, enquanto no grupo diabético, a glicemia de jejum foi 246 mg/dL e 237 mg/dL para os eutróficos e sobrepeso, respectivamente. Em relação à HbA1c, os valores para o grupo não diabético eutrófico (5,2%) e com sobrepeso (5,3%) foram significativamente inferiores em comparação ao grupo dos diabéticos eutróficos (9,7%) e com sobrepeso (8,7%). Portanto, a glicemia de jejum e hemoglobina glicada caracterizam somente os grupos em não diabéticos e diabéticos.

Em relação ao perfil lipídico, foi possível observar que apenas os valores de LDL-c categorizou os grupos não diabéticos e diabéticos, enquanto os demais parâmetros não apresentaram evidências para caracterizar os grupos com base na presença ou ausência do diabetes e nas condições de eutrofia e sobrepeso (TABELA 3). Para o colesterol total, não houve diferença estatística entre os grupos não diabéticos eutróficos (151 mg/dL), não diabéticos com sobrepeso (150 mg/dL) e diabéticos com sobrepeso (169 mg/dL). Apenas o grupo diabético eutrófico apresentou um valor de colesterol total (176 mg/dL) estatisticamente superior em relação aos grupos não diabéticos eutróficos e com sobrepeso.



TABELA 3 - COMPARAÇÃO DE PARÂMETROS BIOQUÍMICOS ENTRE GRUPOS NÃO DIABÉTICOS E DIABÉTICOS EUTRÓFICOS E COM SOBREPESO

PARÂMETRO	CONTROLE		DM1		P de interação
	EUTRÓFICO (N = 105)	SOBREPESO (N = 57)	EUTRÓFICO (N = 109)	SOBREPESO (N = 34)	
Glicemia de jejum (mg/dL)	92 (85 - 99) <sup>a</sup>	90 (85 - 96) <sup>a</sup>	246 (175 - 338) <sup>b</sup>	237 (133 - 300) <sup>b</sup>	0,14
HbA1c (%)	5,2 (5,0 - 5,5) <sup>c</sup>	5,3 (5,1 - 5,4) <sup>c</sup>	9,7 (8,7 - 11) <sup>d</sup>	9,8 (8,7 - 10,9) <sup>d</sup>	0,38
Colesterol Total (mg/dL)	151 ± 26 <sup>e</sup>	150 ± 33 <sup>e</sup>	176 ± 38 <sup>f</sup>	169 ± 32 <sup>e,f</sup>	0,45
HDL-c (mg/dL)	52 ± 12 <sup>g,h</sup>	49 ± 11 <sup>g</sup>	56 ± 13 <sup>h</sup>	54 ± 11 <sup>g,h</sup>	0,82
LDL-c (mg/dL)	80 ± 21 <sup>i</sup>	81 ± 28 <sup>i</sup>	103 ± 30 <sup>j</sup>	100 ± 27 <sup>j</sup>	0,49
Triglicerídeos (mg/dL)	100 (67 - 131) <sup>k</sup>	82 (66 - 119) <sup>k</sup>	66 (54 - 100) <sup>k,L</sup>	72 (57 - 82) <sup>L</sup>	0,34

Legenda: HbA1c: Hemoglobina glicada; HDL-c: Fração “*High density Lipoprotein*” do colesterol; LDL-c: Fração “*Low density Lipoprotein*” do colesterol. Dado representado por média ± desvio-padrão refere-se a parâmetros com distribuição normal. Dado referente a parâmetro sem distribuição normal sendo representado por mediana (intervalo interquartil 25% - 75%). Todos os dados foram analisados segundo o teste análise de variância de duas variáveis independentes (*two-way ANOVA*), com análise *post hoc* de Bonferroni. O *P* de interação é dado em relação à interação estatística entre o DM1 vs IMCz para cada parâmetro designado nas linhas da tabela. Foram considerados estatisticamente significativos valores de *P* < 0,05. Letras iguais designam valores iguais (*P* ≥ 0,05); letras diferentes apontam diferença estatística (*P* < 0,05) e estão destacados em negrito.

Fonte: O Autor (2020).

De acordo com as Diretrizes Brasileiras de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose (SBC, 2017), o valor para o colesterol total deve permanecer abaixo de 170mg/dL. (QUADRO 5). Considerando que a variação biológica intraindividual para o colesterol está entre 5-10% (FALUDI et al., 2017), os grupos estudados não apresentaram uma alteração considerável para os seus valores. Mas cabe observar que, os pacientes diabéticos, sejam eutróficos e com sobrepeso, apresentaram valores para o colesterol total que tendenciaram à elevação em relação aos não diabéticos.

QUADRO 5 – VALORES DE REFERÊNCIA PARA LÍPIDES E LIPOPROTEÍNAS PARA CRIANÇAS E ADOLESCENTES

LÍPIDES	CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS COM JEJUM (mg/dL)
Colesterol Total	<170
HDL-c	>45
LDL-c	<110
Triglicerídeos	<90

Legenda: HDL-c: Lipoproteína de alta densidade; LDL-c: lipoproteína de baixa densidade.

Fonte: Adaptado de SBC (2017).

Os valores para o parâmetro HDL-c não caracterizaram os grupos não diabéticos e diabéticos, bem como os eutróficos e com sobrepeso (TABELA 3). Ao avaliar o grupo não diabético, os valores de HDL-c para eutróficos (52 mg/dL) e com sobrepeso (49 mg/dL) foram similares, bem como para o grupo diabético com sobrepeso (54 mg/dL). Apenas o grupo diabético eutrófico apresentou um valor de HDL-c (56 mg/dL) estatisticamente superior em comparação ao grupo não diabético com sobrepeso (49 mg/dL). Os valores de HDL-c dos grupos estudados estão de acordo com o valor de corte (>45mg/dL) estabelecido pelas Diretrizes Brasileiras de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose (SBC, 2017) (QUADRO 5).

Os valores de concentração para lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) foram bons indicadores para o agrupamento das amostras em não diabéticos e diabéticos (TABELA 3). As concentrações de LDL-c para o grupo não diabético eutrófico (80 mg/dL) e com sobrepeso (81 mg/dL) foram similares entre si e significativamente inferiores em relação ao grupo diabéticos eutróficos (103 mg/dL) e com sobrepeso (100mg/dL). Os valores de LDL-c dos grupos estudados não ultrapassaram o valor de corte (< 110mg/dL) estabelecido pelas Diretrizes Brasileiras de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose (SBC, 2017) (QUADRO 5).

Devido à grande variação dos resultados para as concentrações de triacilglicerídeos, os grupos não diabéticos eutróficos (100mg/dL), com sobrepeso (82mg/dL) e o grupo diabéticos eutróficos (66mg/dL) não divergiram estatisticamente

entre si. Apenas a concentração de triglicerídeos do grupo diabético com sobrepeso (72 mg/dL) foi significativamente inferior em relação aos grupos não diabéticos eutrófico (100mg/dL) e com sobrepeso (82 mg/dL). Este resultado não era o esperado, uma vez que pacientes DM1 com mal controle glicêmico tendem a apresentar aumento nas concentrações plasmáticas de triglicerídeos. (VERGÈS, 2009). Como já discutido anteriormente, uma possível explicação para os baixos valores de triglicerídeos em indivíduos DM1 seria uma terapia intensiva com insulina. (GUY et al., 2009). Cabe ressaltar que comparativamente, o perfil lipídico de pacientes DM1 tendem apresentar valores equivalentes ou inferiores de triglicerídeos e valores equivalentes ou aumentados dos demais parâmetros em relação ao grupo controle. (GUY et al., 2009; JAMES; POMETTA, 1990).

Os resultados de parâmetros bioquímicos de um estudo realizado com adolescentes e jovens adultos (18 anos  $\pm$  5 anos) com DM1 apontaram os seguintes valores para colesterol total (169,7 $\pm$ 34,8 mg/dL), HDL-c (55,2 $\pm$ 13,6 mg/dL), LDL-c (96,2 $\pm$ 28,1 mg/dL), triglicerídeos (73,0 [17,0 - 992,0] mg/dL), glicemia de jejum (212,8 $\pm$ 92,2 mg/dL) e HbA1c (9,1 $\pm$ 1,8%) (URBINA et al., 2019). Portanto, ao analisar comparativamente, o grupo DM1 desse estudo e os quatro grupos estudados no presente trabalho, os perfis lipídicos não caracterizaram um quadro de dislipidemia (QUADRO 1). No entanto, os valores de glicemia em jejum e hemoglobina glicada para o grupo DM1 avaliado por Urbina e colaboradores (2019) indicaram uma falta de controle glicêmico desses pacientes, o qual foi associado com riscos elevados de complicações cardiovasculares e rigidez vascular, devido à produção elevada de espécies reativas de oxigênio (EROS).

Dos quatro grupos estudados, os grupos dos diabéticos eutróficos e com sobrepeso também não apresentaram valores adequados para glicemia de jejum e hemoglobina glicada. Portanto, pacientes com DM1 podem apresentar um perfil lipídico adequado, mas continuam sendo um grupo de risco para doenças cardiovasculares, uma vez que, os valores elevados de HbA1C indicam estresse oxidativo no organismo, que pode afetar a funcionalidade de outras biomoléculas, como as lipoproteínas. (VERGÈS, 2009).

### 5.3.2 Perfil dos parâmetros Insulina, Peptídeo-C, Leptina IL-6 e TNF- $\alpha$

Como esperado, as concentrações séricas de insulina caracterizaram os grupos não diabéticos e diabéticos, pois os grupos não diabético eutrófico (0,40 ng/mL) e com sobrepeso (0,35 ng/mL) apresentaram valores similares entre si e estatisticamente superiores quando comparados com os grupos diabéticos eutróficos (0,18 ng/mL) e com sobrepeso (0,25 ng/mL). Os valores obtidos para peptídeo-C também evidenciaram uma separação dos grupos não diabéticos e diabéticos. As concentrações do peptídeo-C para o grupo não diabético eutrófico (1,03 ng/mL) e com sobrepeso (0,91 ng/mL) foram similares entre si e significativamente superiores em relação ao grupo diabético eutrófico (0,03 ng/mL) e com sobrepeso (0,02 ng/mL), que, pelos valores das concentrações, praticamente já não tinham produção de peptídeo-C. Como esperado, uma vez que a característica primordial do DM1 é a destruição das células  $\beta$  pancreáticas acarretando em deficiência grave de insulina bem como do peptídeo-C. (ADA, 2020a; DANNE et al., 2018; MAYER-DAVIS et al., 2018; SBD, 2020).

As concentrações de leptina foram elevadas e estatisticamente similares para as crianças e adolescentes com sobrepeso não diabéticas (1,77 ng/mL) e diabéticas (2,67 ng/mL) em relação ao grupo de eutróficos não diabéticos (1,28 ng/mL) e diabéticos (0,79 ng/mL), que mostraram valores significativamente diferentes entre si. Portanto, a leptina, caracterizou os grupos eutróficos e sobrepeso independente do diabetes. Esta similaridade entre os grupos diabéticos e não diabéticos com sobrepeso e a diferença de comportamento entre os grupos eutróficos culminam no resultado de  $P$  de interação estatisticamente relevante ( $P$  de interação = 0,04), que sugerem que a doença diabetes tipo 1 em associação ao IMCz (eutrófico/sobrepeso) causam 1,23% de variância total calculada automaticamente pelo *software GraphPad Prism* nas concentrações séricas de leptina nestes grupos (ANEXO 2).

TABELA 3 – CARACTERIZAÇÃO METABÓLICA E INFLAMATÓRIA DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES NÃO DIABÉTICOS E DIABÉTICOS DO TIPO 1 DOS GRUPOS EUTRÓFICOS E COM SOBREPESO

PARÂMETRO	CONTROLE		DM1		P de interação
	EUTRÓFICO (N = 105)	SOBREPESO (N = 57)	EUTRÓFICO (N = 109)	SOBREPESO (N = 34)	
Insulina (ng/mL)	<b>0,40</b> (0,26 – 0,61) <sup>m</sup>	<b>0,35</b> (0,23 – 0,56) <sup>m</sup>	<b>0,18</b> (0,06 – 0,43) <sup>n</sup>	<b>0,25</b> (0,07 – 0,47) <sup>n</sup>	0,08
Peptideo-C (ng/mL)	<b>1,03</b> (0,60 – 1,45) <sup>o</sup>	<b>0,91</b> (0,52 – 1,20) <sup>o</sup>	<b>0,03</b> (0,01 – 0,15) <sup>p</sup>	<b>0,02</b> (0,01 – 0,11) <sup>p</sup>	0,11
Leptina (ng/mL)	<b>1,28</b> (0,53 – 3,34) <sup>q</sup>	<b>1,77</b> (0,95 – 4,71) <sup>r</sup>	<b>0,79</b> (0,42 – 1,60) <sup>s</sup>	<b>2,67</b> (1,15 – 5,22) <sup>r</sup>	<b>0,04</b>
IL-6 (pg/mL)	1,91 (1,25 – 6,46) <sup>‡</sup>	1,67 (1,25 – 3,94) <sup>‡</sup>	1,25 (0,45 – 2,69) <sup>‡</sup>	1,91 (1,25 – 4,28) <sup>‡</sup>	0,73
TNF-α (pg/mL)	2,97±1,30 <sup>u</sup>	3,42±1,72 <sup>u</sup>	3,54±1,67 <sup>u</sup>	3,04±1,76 <sup>u</sup>	<b>0,02</b>

Legenda: IL-6: Interleucina 6. TNF- α: Fator de Necrose Tumoral alfa. Dado representado por média ± desvio-padrão refere-se a parâmetros com distribuição normal. Dado referente a parâmetro sem distribuição normal sendo representado por mediana (intervalo interquartil 25% - 75%). Todos os dados foram analisados segundo o teste análise de variância de duas variáveis independentes (*two-way* ANOVA), com análise *post hoc* de Bonferroni. O P de interação é dado em relação à interação estatística entre o DM1 vs estado nutricional para cada parâmetro designado nas linhas da tabela. Foram considerados estatisticamente significativos valores de  $P < 0,05$ . Letras iguais designam valores iguais ( $P \geq 0,05$ ); letras diferentes apontam diferença estatística ( $P < 0,05$ ) e estão destacados em negrito.

Fonte: O Autor (2020).

Um estudo com pacientes DM1 recém diagnosticados apresentaram concentração de leptina (0,88 [0,14 - 6,13] ng/mL) inferior em relação ao grupo não diabético (2,2 [0,26 - 14,4] ng/mL). No entanto, quando os jovens com DM1 foram submetidos ao tratamento contínuo com insulina, passaram a ter concentrações séricas de leptina mais altas em comparação com indivíduos saudáveis (diabéticos tratados: 5,18 [0,26 – 29,77] ng/mL vs não diabéticos: 2,2 [0,26 - 14,4] ng/mL). (KIESS et al., 1998). Kirel e colaboradores (2000) também encontraram resultados nos quais a leptinemia em crianças e adolescentes diabéticos (leptinemia:  $0,83 \pm 0,3$  ng/mL; IMC =  $18,1 \pm 2,5$  kg/m<sup>2</sup>) eram inferiores a indivíduos não diabéticos (leptinemia:  $1,5 \pm 0,94$  ng/mL;  $P < 0,01$ ; IMC =  $18 \pm 1,7$  kg/m<sup>2</sup>;  $P > 0,05$ ) e indivíduos não diabéticos obesos (leptinemia:  $4,10 \pm 3,5$  ng/mL;  $P < 0,0001$ ; IMC =  $27,7 \pm 4$  kg/m<sup>2</sup>;  $P > 0,0001$ ). Neste mesmo estudo houve a diferença estatística entre o grupo não diabético eutrófico e não

diabéticos obesos para os parâmetros de leptinemia ( $P<0,001$ ) e IMC ( $P<0,0001$ ). (KIREL et al., 2000).

Já um estudo em ratos diabéticos *ob/ob*, conduzido por Perry e colaboradores (2015), mostrou que a deficiência de leptina neste modelo de DM1 desencadeia uma cascata neuroendócrina de eventos no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, aumentando a entrega de substratos gluconeogênicos e cetogênicos ao fígado a partir de tecido adiposo, estimulando a produção de glicose hepática e a cetogênese e consequentemente, gerando hiperglicemia e cetoacidose. No mesmo trabalho, eles mostraram que a administração sistêmica do hormônio leptina reverteu com sucesso a cetoacidose e normalizou a concentração de glicose no sangue pela diminuição da entrega de glicerol e ácidos graxos ao fígado. (PERRY et al., 2015).

No entanto, outros trabalhos apresentaram valores de leptina elevados em pacientes com DM1 em relação ao controle. Em um estudo comparativo entre jovens com e sem DM1, Ahmed e colaboradores (2001) mostraram que pacientes com DM1 apresentavam leptinemia maior do que o grupo controle no estado alimentado, o que pode ser justificado pela ação anabólica da insulina exógena sobre tecido adiposo periférico, estimulando assim a síntese de leptina. Em outro estudo, as concentrações de leptina de pacientes DM1 adultos e com sobrepeso estavam elevadas ( $25,9 \pm 19$  ng/mL) em relação ao grupo controle ( $18 \pm 12$  ng/mL), que também estava na condição de sobrepeso (IACOBELLIS et al., 2014).

Para o parâmetro IL-6, não foram observadas diferenças estatísticas entre os grupos estudados. Voss e colaboradores (2019) também não detectaram diferenças nas concentrações séricas de IL-6 após submeter pacientes diabéticos do tipo 1 adultos a retirada da insulinoterapia a fim de se estudar diferenças metabólicas, inflamatórias ligadas ao início da cetoacidose diabética. No entanto, nesse trabalho, os valores obtidos para IL-6 foram muito superiores em relação aos nossos: antes da retirada do tratamento:  $26 [14 - 79]$  pg/mL; depois da retirada do tratamento:  $19 [13 - 29]$  pg/mL;  $P=0,14$ ). (VOSS et al., 2019).

Por outro lado, outros estudos quantificaram concentrações de IL-6 semelhantes aos nossos valores. (SIMON et al., 2019; BABAR et al., 2019). Níveis séricos medianos de 1,30 pg/mL de IL-6, variando de 0,70 a 2,10 pg/mL foram detectados em um grupo de 224 crianças e adolescentes com DM1 e, após ajuste dos grupos por idade e IMC, valores similares foram detectados no grupo controle (SIMON et al., 2019). Concentrações médias de IL-6 ( $1,88 \pm 5,25$  pg/mL) em um grupo DM1

com HbA1c $\geq$ 9,5% foram estatisticamente similares à outro grupo DM1 com HbA1c $\leq$ 8,5%. (BABAR et al., 2019).

Em relação ao TNF- $\alpha$ , não houve diferenças estatísticas das concentrações séricas entre os grupos estudados. Lo e colaboradores (2004) também não detectaram essas diferenças, pois o valor de TNF- $\alpha$  para o grupo DM1 ( $11,15 \pm 14,34$  pg/mL) foi estatisticamente similar ao grupo controle ( $14,22 \pm 17,92$  pg/mL). (LO; LIN; WANG, 2004). O que já foi observado é que a superprodução de TNF- $\alpha$  pode acarretar o aumento da lipólise em adipócitos, elevando os níveis séricos de colesterol total, HDL-c e LDL-c. (AKASH; REHMAN; LIAQAT, 2018; RYDÉN et al., 2004), como visto em nosso trabalho. No entanto, ainda há questionamentos se o metabolismo anormal de lipídeos pode ser decorrente da deficiência de insulina do que da hiperprodução desta citocina.

O teste de *two-way* ANOVA sugeriu que o DM1 em conjunto ao IMCz modifica o perfil de concentrações séricas de TNF- $\alpha$  ( $P$  de interação = 0,02). Este achado sugere que 1,85% da variância total das concentrações séricas de TNF- $\alpha$  sejam causadas pela associação destes fatores, ou seja, a interação entre o DM1 e o estado nutricional (IMCz) influenciam as concentrações séricas de TNF- $\alpha$  nos grupos, como pode ser visto ao analisar o grupo eutrófico, onde há um aparente aumento nas concentrações de TNF- $\alpha$  para os indivíduos diabéticos em relação aos indivíduos não diabéticos, enquanto no grupo com sobrepeso se observa uma tendência na redução do TNF- $\alpha$  para indivíduos diabéticos em comparação aos não diabéticos (ANEXO 3).



#### 5.4 CORRELAÇÕES ENTRE OS PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS, BIOQUÍMICOS E METABÓLICOS DOS GRUPOS DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES NÃO DIABÉTICOS E DIABÉTICOS COM EUTROFIA E SOBREPESO

As correlações foram realizadas entre os parâmetros antropométricos, bioquímicos e metabólicos nos grupos estudados. A Tabela 4 apresenta apenas as correlações estatisticamente significativas entre os parâmetros. As tabelas com todas as correlações estão disponíveis no ANEXO 4.

De forma geral, as análises das correlações (TABELA 4) mostraram que os parâmetros nos grupos não diabético, seja eutrófico ou sobrepeso, apresentaram um maior número de correlações, muitas das quais foram perdidas nos grupos diabético eutrófico e com sobrepeso. Portanto, a condição do diabetes interferiu de alguma maneira nessas associações e o diabetes associado ao sobrepeso apresentou apenas duas correlações, implicando que a condição de sobrepeso também afetou esse grupo. Cabe ressaltar ainda que as únicas relações mantidas nos quatro grupos estudados foram insulina *versus* peptídeo-C e leptina *versus* IMC.

As crianças e adolescentes não diabéticas eutróficas representaram um grupo controle para os demais grupos do estudo, pois não eram diabéticos e não apresentaram sobrepeso, podendo ser consideradas metabolicamente estáveis. Portanto, como esperado, a correlação foi forte e positiva ( $R=0,81$ ) entre a insulina e o peptídeo-C para esse grupo. Já para os demais grupos, não diabético eutrófico, diabético eutrófico e diabético com sobrepeso, as correlações entre insulina e peptídeo-C foram moderadas e positivas com os respectivos valores de  $R=0,76$ ;  $R=0,72$  e  $R=0,73$ ;  $P<0,001$ . Por mais que as concentrações de insulina e peptídeo-C foram menores nos grupos diabético eutrófico e sobrepeso em relação aos grupos não diabéticos, as correlações foram mantidas.

Embora não sejam visualizadas diferenças estatísticas entre os grupos não diabéticos eutróficos ou com sobrepeso para correlação entre insulina vs peptídeo-C (GRÁFICO 1), foi possível detectar uma redução nas concentrações de peptídeo-C e



insulina referente aos indivíduos com sobrepeso em comparação aos eutróficos e, para os grupos dos diabéticos essas reduções foram mais evidentes.

TABELA 4 - CORRELAÇÕES ENTRE OS PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS, BIOQUÍMICOS E METABÓLICOS NOS GRUPOS ESTUDADOS

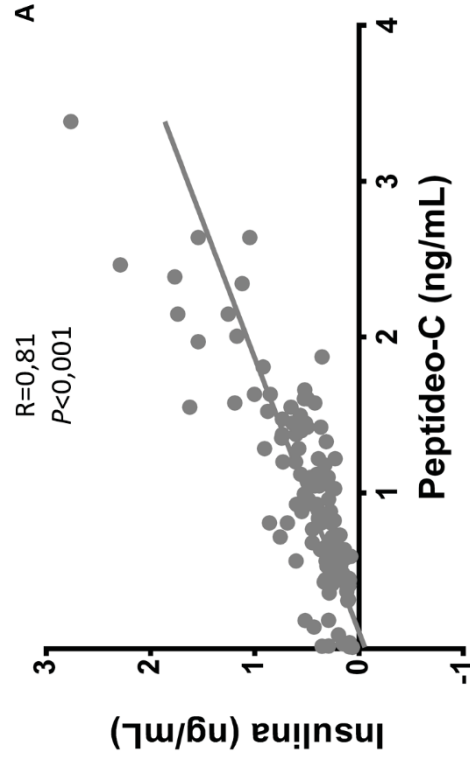
CORRELAÇÕES	CONTROLE		DM1	
	EUTRÓFICO (N=105)	SOBREPESO (N=57)	EUTRÓFICO (N=109)	SOBREPESO (N=34)
IMC x IMCz	-	-	<b>0,45*</b>	-
Glicemia x IMC	0,22*	-0,36*	-	-
Hb1AC x Glicemia	-0,19*	-	0,25*	-
Insulina x IMC	0,29*	0,38*	-	-
Peptídeo-C x IMC	0,20*	0,40*	-	-
Peptídeo-C x Glicemia	0,24*	0,30*	-	-
Peptídeo-C x Insulina	<b>0,81*</b>	<b>0,76*</b>	<b>0,72*</b>	<b>0,73*</b>
Leptina x IMC	<b>0,74*</b>	<b>0,72*</b>	<b>0,34*</b>	<b>0,63*</b>
Leptina x Insulina	<b>0,42*</b>	<b>0,60*</b>	-	-
Leptina x Peptídeo-C	0,29*	<b>0,53*</b>	-	-
Leptina x IMCz	-	0,29*	<b>0,34*</b>	-
IL-6 x Insulina	-	0,30*	<b>0,43*</b>	-
IL-6 x Peptídeo-C	-	-	<b>0,45*</b>	-
TNF- $\alpha$ x IMC	-	0,35*	-	-
TNF- $\alpha$ x Glicemia	-	-0,29*	-	-
TNF- $\alpha$ x Peptídeo-C	-	0,33*	-	-

IMC: índice de Massa Corpórea ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ); IMCz: escore Z do IMC; Glicemia: glicemia de Jejum em  $\text{mg}/\text{dL}$ ; HbA1c: Hemoglobina glicada em %; Peptídeo-C ( $\text{ng}/\text{mL}$ ); Insulina ( $\text{ng}/\text{mL}$ ); Leptina ( $\text{ng}/\text{mL}$ ); IL-6: refere-se a Interleucina 6 ( $\text{pg}/\text{mL}$ ) e TNF- $\alpha$ : refere-se ao Fator de Necrose Tumoral alfa ( $\text{pg}/\text{mL}$ ). Todas as análises de correlação foram feitas segundo a estatística de correlação de Spearman. Valores com asterisco (\*) indicam que há correlação entre os analitos em questão ( $P < 0,05$ ), enquanto dados destacados em negrito indicam uma correlação onde o valor de  $P \leq 0,001$ .

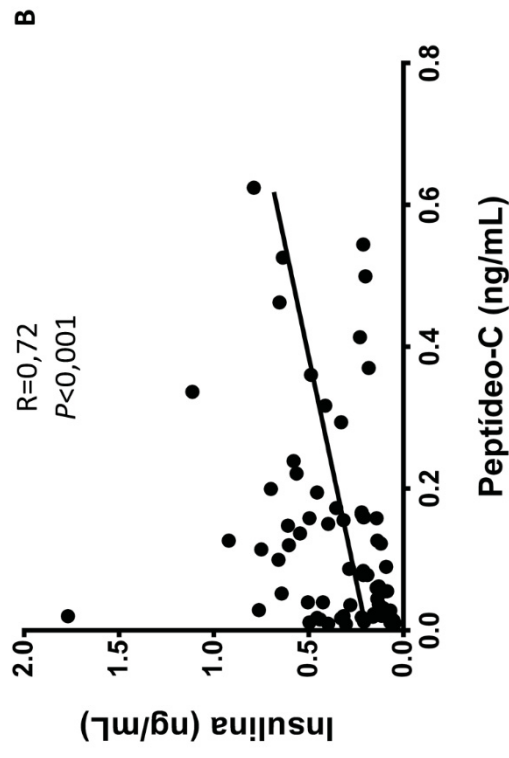
Fonte: O autor (2020).

GRÁFICO 1 – CORRELAÇÕES ENTRE INSULINA SÉRICA DE JEJUM (ng/mL) E PEPTÍDEO-C (ng/mL) SÉRICO DE JEJUM NOS GRUPOS NÃO DIABÉTICOS E DIABÉTICOS DO TIPO 1 COM EUTROFIA E SOBREPESO

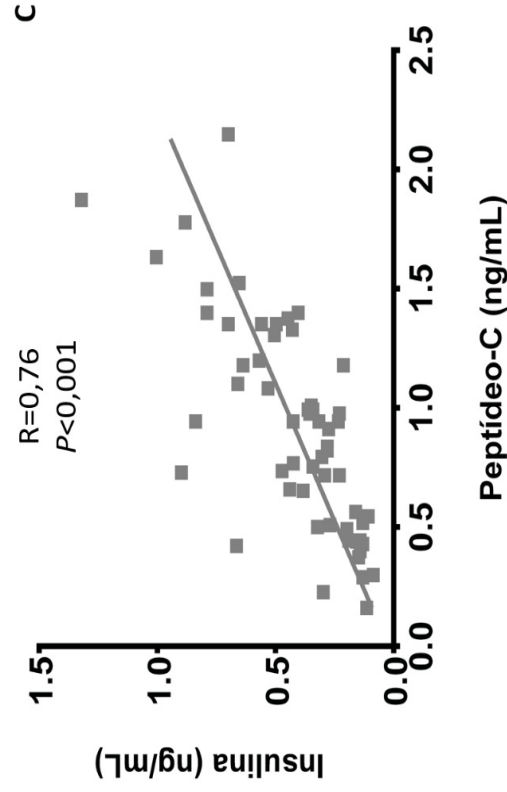
**(A) Grupo Não Diabéticos Eutróficos**



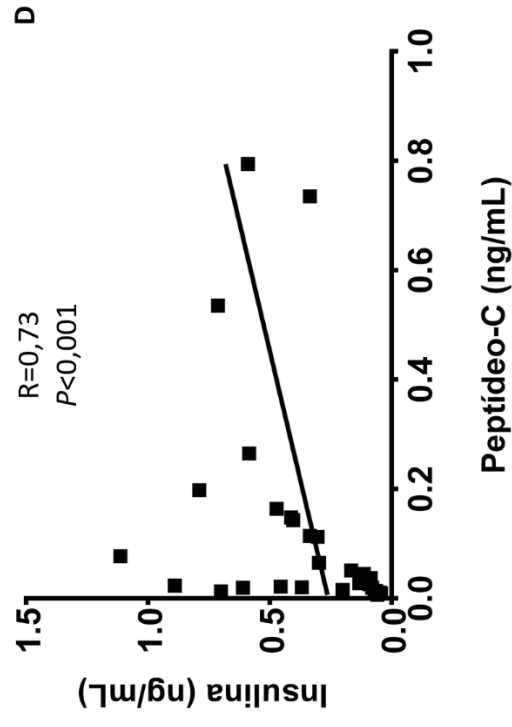
**(B) Grupo Diabéticos Eutróficos**



**(C) Grupo Não Diabéticos com Sobrepeso**



**(D) Grupo Diabéticos com Sobrepeso**



A outra correlação que se manteve nos quatro grupos de estudo foi a leptina e IMC. As correlações foram moderadas e positivas para o grupo não diabético eutrófico ( $R=0,74$ ;  $P<0,001$ ), não diabético com sobrepeso ( $R=0,72$ ;  $P<0,001$ ) e diabético com sobrepeso ( $R=0,63$ ;  $P<0,001$ ). Apenas para o grupo diabético eutrófico, leptina e IMC apresentaram uma relação fraca e positiva ( $R=0,34$ ;  $P<0,001$ ), que pode indicar o papel indireto da insulina na secreção de leptina. (SOLIMAN et al., 2002). Entretanto verificou-se que esta ação indireta da insulina pode ser suplantada pelo aumento de peso, como observado no grupo diabético com sobrepeso. Contudo, estes achados estão em concordância com a literatura, uma vez que a leptina é produzida pelos adipócitos, estando assim intimamente ligado ao IMC, por mais que este não seja um parâmetro de adiposidade. (BOGUSZEWSKI; PAZ-FILHO; VELLOSO, 2010; CARO et al., 1996; RICHARD; STEPHENS, 2020; SOLIMAN et al., 2002). Já, ao avaliar a associação entre leptina e IMCz, apenas os grupos não diabético com sobrepeso ( $R=0,29$ ) e diabético eutrófico ( $R=0,34$ ), apresentaram correlação de forma fraca e positiva. Além disso, quando foi avaliada a correlação entre IMC e IMCz, apenas no grupo diabético eutrófico ocorreu correlação ( $R=0,45$ ). Estes achados não eram esperados, uma vez que o IMCz é um valor dependente do IMC e o IMC tem se mostrado um bom preditor da adiposidade em crianças e adolescentes. (COLE et al., 2005).

Os grupos não diabéticos eutrófico e com sobrepeso ainda apresentaram 6 correlações em comum, as quais não foram detectadas nos grupos dos diabéticos. Assim, as correlações moderadas e fracas e positivas foram estabelecidas entre IMC x glicemia; IMC x insulina; IMC x peptídeo-C; glicemia x peptídeo-C, leptina x insulina e leptina x peptídeo-C (TABELA 4). Portanto, em grupos não diabéticos, com eutrofismo ou sobrepeso, à medida que aumentaram os níveis de glicemia, ocorreu elevação dos níveis de insulina, peptídeo-C e leptina, acarretando o aumento do IMC.

Algumas correlações entre parâmetros mostraram significância, mas foram em comum em grupos com condições opostas, como o grupo não diabético com sobrepeso e grupo diabético eutrófico. Tais correlações foram entre leptina x IMCz e IL-6 x insulina. De forma exclusiva, as correlações entre TNF-  $\alpha$  x IMC; TNF-  $\alpha$  x glicemia; TNF x peptídeo-C, ocorreram apenas no grupo não diabético com sobrepeso, enquanto as correlações IMC x IMCz; IL-6 x peptídeo-C e TNF-  $\alpha$  x insulina, ocorreram apenas no grupo diabético eutrófico.

Cabe ressaltar que os dois parâmetros do perfil glicídico, glicemia de jejum e Hb1Ac, apresentaram algumas correlações entre si e com outros parâmetros. A correlação entre glicemia de jejum e Hb1Ac foi fraca e negativa ( $R=-0,19$ ) no grupo não diabéticos eutrófico, enquanto no grupo diabético eutrófico, a correlação foi fraca e positiva ( $R=0,25$ ). Sabe-se que o aumento no valor da glicemia acarreta o aumento nos níveis de hemoglobina glicada, como observado para o  $R=0,25$ . No caso do  $R=-0,19$ , provavelmente deveu-se aos menores limites de variações tanto para os valores de glicemia quanto para os valores de hemoglobina glicada, por se tratar de um grupo controle.

Além disso, ao correlacionar os resultados de insulina e peptídeo-C com os parâmetros do perfil glicêmico, apenas o peptídeo-C manteve correlações positivas e fracas com glicemia do grupo não diabético eutrófico ( $R=0,24$ ;  $P=0,03$ ) e com sobrepeso ( $R=0,30$ ;  $P=0,03$ ), enquanto o grupo dos diabéticos não apresentaram correlação. Esses resultados mostraram que o DM1, seja na condição eutrófica ou de sobrepeso alterou o metabolismo da glicose.

Apesar das várias correlações com significância estatística obtidas, algumas se apresentaram de forma esperada, enquanto outras, a priori, não apresentam uma associação explicável. Por outro lado, foi possível verificar que o estabelecimento da maioria das correlações obtidas nos grupos não diabéticos eutróficos e com sobrepeso foram perdidas nos grupos diabéticos. Portanto, os próximos itens foram destinados à discussão de algumas das interrelações entre os parâmetros avaliados.

## 5.5 ASSOCIAÇÃO DA LEPTINA COM INSULINA E PEPTÍDEO-C NOS GRUPOS ESTUDADOS

Nos grupos dos não diabéticos, sejam eutróficos ou com sobrepeso, a leptina foi correlacionada positivamente com a insulina (GRÁFICO 2) e peptídeo-C (GRÁFICO 3), sendo que a correlação mais significativa ocorreu no grupo não diabéticos com sobrepeso. Para os pacientes DM1, eutrófico e sobrepeso, não foram observadas tais correlações com a insulina. Por outro lado, no grupo DM1 eutrófico, a

leptina e peptídeo-C apresentaram correlação positiva e fraca. Portanto, a condição diabética resultou em perdas de associações entre leptina com insulina e peptídeo-C, sendo que na condição de sobrepeso, essa associação foi considerável.

Fisiologicamente, após a alimentação o hormônio precursor da insulina é clivado enzimaticamente liberando insulina e peptídeo-C de forma equimolar após a sinalização da glicose pós-prandial nas células  $\beta$  pancreáticas, já a leptina é produzida e liberada em maiores escalas, levando o indivíduo a sensação de saciedade. (CARO et al., 1996; NELSON; COX, 2011). A literatura mostra fortes evidências na qual a insulina estimula a síntese e liberação de leptina (BLUM et al., 1997; CARO et al., 1996; KIREL et al., 2000; REHMAN; AKASH; ALINA, 2018), o que justifica os achados de correlação entre a leptina, insulina e peptídeo-C mesmo após jejum de 8 horas, nos grupos não diabéticos (ANEXO 4). Enquanto na condição do DM1, a destruição das células produtoras de insulina e a reposição hormonal inadequada levam a perda desta correlação (insulina e peptídeo-C), uma vez que por mais que exista a síntese de leptina pós-prandial os níveis séricos de insulina e peptídeo-C não acompanham esta tendência de forma linear.

No estudo comparativo entre pacientes DM1 com  $HbA1C > 7,5\%$  e  $HbA1c < 7,5\%$  foi possível constatar que na condição de controle glicêmico inadequado, a concentração de leptina ( $2,36 \pm 0,8$  ng/dL) foi maior, bem como o IMC ( $17,86 \pm 1,7$  kg/m<sup>2</sup>) e a insulino terapia ( $0,92 \pm 0,20$  UI/kg/dia) quando comparados com o grupo DM1 com controle glicêmico adequado, cuja leptinemia foi  $1,78 \pm 0,8$  ng/dL, IMC de  $16,7 \pm 1,5$  kg/m<sup>2</sup> e insulino terapia de  $0,59 \pm 0,2$  UI/kg/dia. (SOLIMAN et al., 2002). Ao comparar os nossos resultados com o trabalho de Soliman e colaboradores (2002), a concentração de leptina nos grupos não diabéticos com sobrepeso ( $1,77$  ng/dL) foi similar ao valor obtido no grupo DM1 com  $HbA1c < 7,5\%$  e, no grupo diabéticos com sobrepeso, o valor da leptina ( $2,67$  ng/dL) também foi similar ao do grupo DM1 com  $HbA1C > 7,5\%$ . Essa análise comparativa corrobora com a associação entre os níveis de leptina e  $HbA1C$ . No entanto, para o grupo dos eutróficos essa premissa não ocorreu, pois os níveis de leptina foram maiores no grupo não diabético ( $HbA1c < 7,0\%$ ) do que para o grupo diabético ( $HbA1C > 7,0\%$ ) e apenas o grupo não diabético eutrófico apresentou correlação fraca e positiva com  $HbA1C$ .

GRÁFICO 2 - CORRELAÇÕES ENTRE O PARÂMETRO DE LEPTINA (ng/mL) E INSULINA (ng/mL) SÉRICAS DE JEJUM NOS GRUPOS NÃO DIABÉTICOS E DIABÉTICOS DO TIPO 1 COM EUTROFIA E SOBREPESO

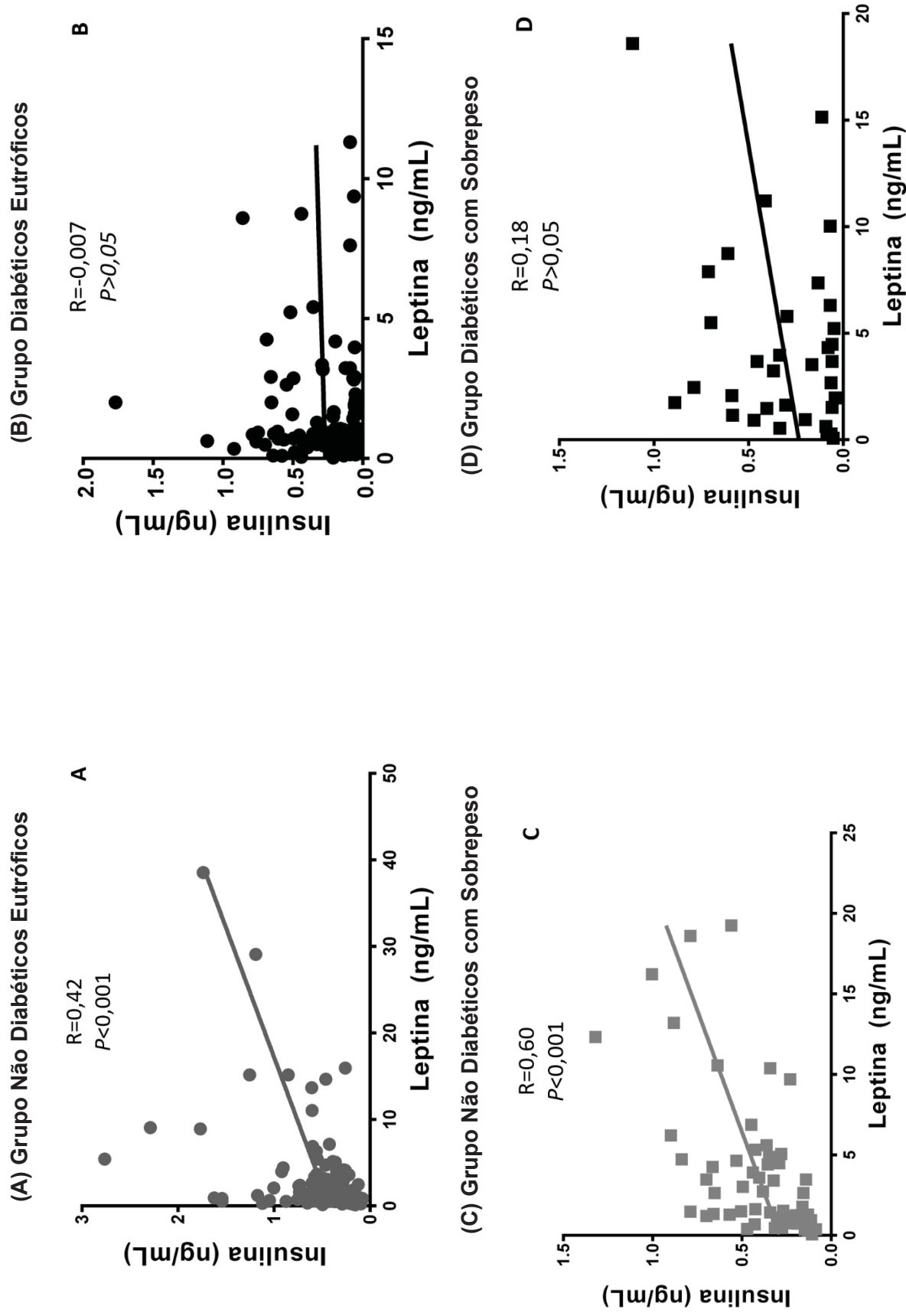
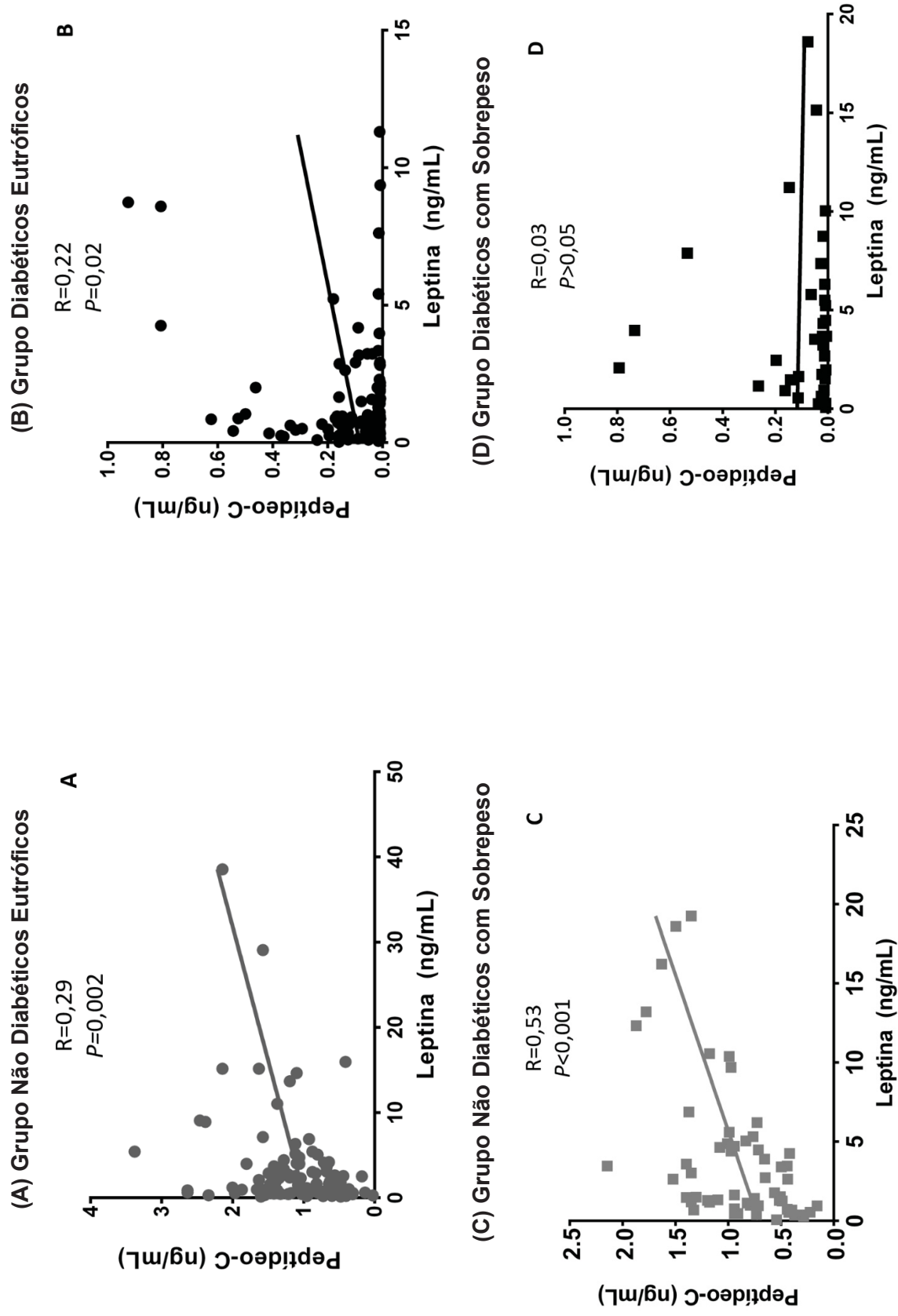


GRÁFICO 3 - CORRELAÇÕES ENTRE O PARÂMETRO DE LEPTINA (ng/mL) E PEPTÍDEO-C (ng/mL) E PEPTÍDEO-C (ng/mL) E PEPTÍDEO-C (ng/mL) NOS GRUPOS DE JEJUM NOS GRUPOS NÃO DIABÉTICOS E DIABÉTICOS DO TIPO 1 COM EUTROFIA E SOBREPESO



## 5.6 ASSOCIAÇÃO ENTRE LEPTINA E A FISIOPATOLOGIA DO DIABETES AUTOIMUNE

No DM1, o pâncreas sofre inúmeros ataques do sistema imunológico, o que culmina em hiperglicemia crônica e no agravamento do estado inflamatório. (SNELL-BERGEON et al., 2010). Contudo, episódios inflamatórios agudos ocorrem antes do DM1 ser considerado manifesto. (MENDOZA et al., 2018; TUOMI et al., 2014). A princípio, a leptina estava somente associada ao balanço energético, sendo proporcionalmente correlacionado com a quantidade de gordura corporal. (CARO ET AL., 1996; FAROOQI ET AL., 2002; OSTLUND ET AL., 1996; ZHANG ET AL., 1994; ZHAO ET AL., 2014). Desde então, outras vias metabólicas têm sido associadas a esse hormônio, como regulação da glicose, funções reprodutivas, metabolismo ósseo, remodelação da matriz, angiogênese, absorção de nutrientes no intestino e modulação imunorregulatória. (CASSANO et al., 2014; CHEHAB; LIM; LU, 1996; DENROCHE; HUYNH; KIEFFER, 2012; DEVARAJ et al., 2006; DUCROC et al., 2005; EL-ZEIN; KREYDIYYEH, 2013; MALIK, DURAIRAJANAYAGAM, 2019; PARK et al., 2001; WU et al., 2018; ZABEAU et al., 2019).

Já é descrito na literatura que a leptina promove a proliferação e ativação das células mononucleares, comumente associadas à inflamação sistêmica de baixo grau. Portanto, a leptina é considerada uma citocina pró-inflamatória. (DEVARAJ et al., 2006; TSCHÖP et al., 2010). A ativação destas células pelos mediadores de inflamação de baixo grau podem desencadear um estado de resistência à insulina mediado pela ação contínua da leptina. (GHANIM et al., 2007). Logo, as células mononucleares respondem precariamente à ação da insulina, apontada aqui como um hormônio anti-inflamatório, e podem responder de forma exagerada a leptina, causando uma resposta pró-inflamatória, mesmo talvez, em concentrações séricas reduzidas de leptina, como observado.

Outro papel imunorregulador da leptina é sobre o sistema imunológico adaptativo, onde o hormônio modula a proliferação e a capacidade de resposta das células T. (FAROOQI et al., 2002). Em seu estudo, Farooqi e colaboradores (2002) observaram que crianças com deficiência de leptina, onde os níveis circulantes de leptina eram indetectáveis, apresentavam menor número absoluto de células T



imaturas, que apresentaram respostas proliferativas reduzidas e menor produção de citocinas, que posteriormente foram corrigidas pela reposição com leptina humana recombinante.

Esses dados corroboram com o estudo de Matarese et al., (2002), em que a leptina estimulou a destruição autoimune de células  $\beta$  no pâncreas, acelerando a progressão e manifestação de DM1 em camundongos NOD fêmeas. Além disso, a leptina pode estimular a produção das citocinas pró-inflamatórias IL-6 e TNF- $\alpha$  e essas citocinas são capazes de estimular a produção de leptina adipocitária (ANTUNA-PUENTE et al., 2008; SISMANOPOULOS et al., 2012; TSCHÖP et al., 2010).

Com base na literatura e associado aos nossos resultados, sugerimos um quadro sobre a relação dos níveis de leptina com o diabetes tipo 1. Um indivíduo tem predisposição genética ao DM1, tem obesidade ou sobrepeso, que acarreta na inflamação de baixo grau e, portanto, algum grau de resistência à insulina. Os níveis mais altos de leptina agem como um mediador pró-inflamatório (DANDONA; GHANIM, 2018; GHANIM et al., 2007; MEDZHITOV, 2008; TSCHÖP et al., 2010) que estimula à imunidade inata, produzindo moléculas pró-inflamatórias como citocinas e ativando cascatas de sinalização imunológica relacionadas ao recrutamento de neutrófilos, ativação de macrófagos e fagocitose, ativação de NK e sobrevivência de células dendríticas (CASSANO et al., 2014; HUTCHESON, 2015; MATARESE et al., 2010; PROCACCINI et al., 2015).

A leptina também age nas respostas imunes adaptativas, de forma a estimular linfócitos T auxiliares a exercer uma resposta pró-inflamatória mais agressiva e ligada a autoimunidade, representada pelo perfil de resposta Th1. (PROCACCINI et al., 2017). Aumenta a expressão de receptores de leptina em linfócitos e inibe células T reguladoras (Tregs), que normalmente funcionam de forma a suprimir a autoimunidade (HUTCHESON, 2015; MATARESE et al., 2010). Quando esse indivíduo é exposto a fatores ambientais, como infecções, exposição a produtos químicos, fatores nutricionais e outros, a resposta imune gerada pode ser exacerbada e levar as primeiras agressões ao pâncreas.

A progressão da doença permanece ativa, com todos os aspectos de sua fisiopatologia inalterados, conforme descrito na literatura (DIMEGLIO; EVANS-MOLINA; ORAM, 2018a; LEHUEN et al., 2010; VAN BELLE; COPPIETERS; VON HERRATH, 2011) e no momento em que o DM1 inicia precocemente, com níveis mais baixos de insulina, após grande perda de massa de células  $\beta$ , o organismo interpreta

a ausência de insulina como um declínio dos estoques de energia, diminuindo os níveis de leptina, como forma compensatória a se manter o balanço energético. Portanto, isso explicaria as baixas concentrações de leptina em nosso estudo como no trabalhos de Saad et al. (1997) e Kiess et al. (1998). A ausência de insulina, o estado hiperglicêmico, o estresse oxidativo e produção elevada de citocinas levam a um microambiente pró-inflamatório e lesão tecidual com o passar do tempo. Após o diagnóstico e paralelamente ao início da reposição de insulina, a baixa leptina sérica agirá de forma contraditória, melhorando a sensibilidade à insulina através da ativação da proteína quinase (AMPK) ativada por AMP (adenosina monofosfato) (ANTUNAS-PUENTE et al., 2008). Após algum tempo da insulino-terapia, o organismo pode responder com o aumento exacerbado dos níveis séricos de leptina, que agora passa a inibir a secreção de insulina pelas células  $\beta$  remanescentes (AHMED et al., 2001; IACOBELLIS et al., 2014; KIESS et al., 1998).

## 5.7 ASSOCIAÇÃO DO IMC COM OS PARÂMETROS BIOQUÍMICOS E METABÓLICOS

A relação entre obesidade e DM2 já é totalmente estabelecida e o quadro comum entre essas patologias é a inflamação. No entanto, tem-se observado o aparecimento de casos de obesidade associado ao DM1. Uma das explicações para o aumento da incidência de sobrepeso e obesidade em pacientes DM1 está na insulino-terapia. A reposição de insulina em unidades suficientes para manutenção da normoglicemia após as refeições, estimula a síntese de lipídeos acarretando um aumento do IMC e, conseqüentemente o aumento da secreção de leptina a partir do tecido adiposo, o que explicaria as concentrações mais altas de leptina em crianças e adolescentes diabéticos. (SOLIMAN et al., 2002).

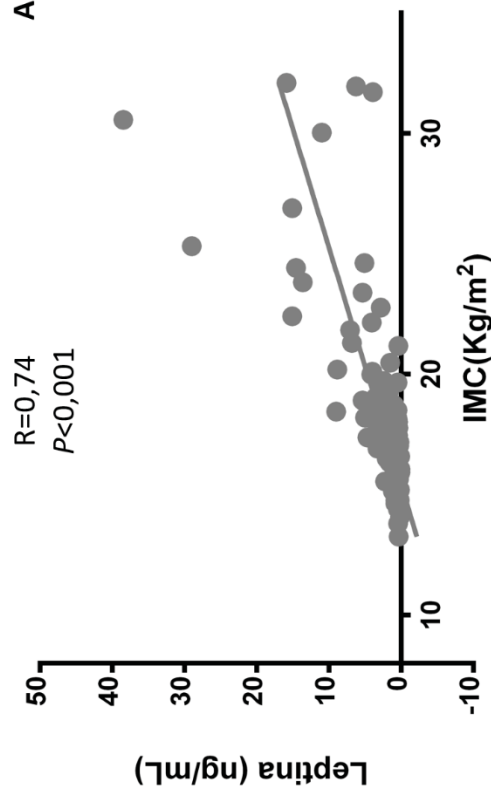
Ao considerar as correlações dos parâmetros metabólicos com o IMC e IMCz, o IMC apresentou um número de correlações superior quando comparado com IMCz. O IMC é um método matemático utilizado para determinação de massa corpórea calculada através da relação peso (kg) pelo quadrado da altura (metros). (VITAL et

al., 2000). Por ser simples, prático e praticamente isento de custos, o IMC é amplamente empregado como ferramenta de auxílio no diagnóstico da obesidade. (JAMES; LOBSTEIN, 2009). Embora o IMC possa não refletir totalmente a gordura corporal por não discriminar massa magra de gordura, este parâmetro mostrou possuir boas correlações com a adiposidade em crianças e adolescentes. (COLE et al., 2000; JAMES; LOBSTEIN, 2009; MEI et al., 2002). Esta correlação entre adiposidade e IMC pode ser observada na literatura através de correlações positivas entre o parâmetro de IMC e leptina. (CARO et al., 1996; FAROOQI et al., 2002; OSTLUND; YANG, 1996; ZHANG et al., 1994; ZHAO et al., 2014). Nos 4 grupos do presente trabalho, foram observadas tendências similares a literatura, na qual o IMC se correlacionou positivamente com a leptina, mas cabe ressaltar que as melhores correlações ocorreram nos grupos não diabéticos (GRÁFICO 4).

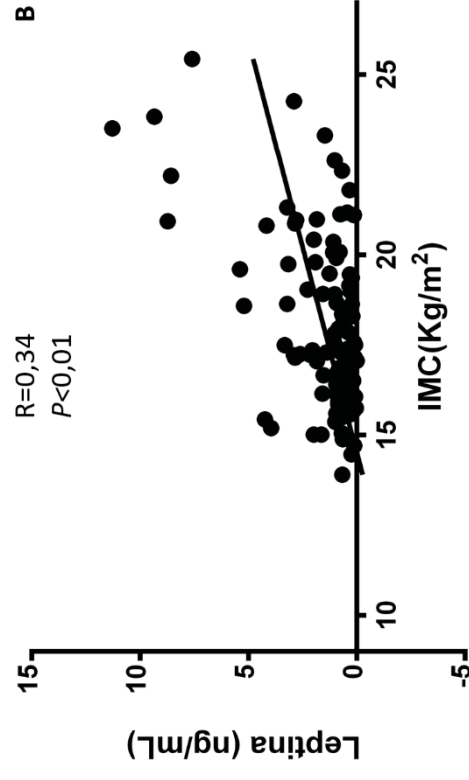
Além das correlações com a leptina o IMC também mostrou correlação com os parâmetros de insulina e peptídeo-C nos grupos dos não diabéticos, independente de serem eutróficos ou terem sobrepeso. Já para ambos os grupos diabéticos, essa correlação não ocorreu. Na condição diabética, com a queda de produção de insulina e peptídeo-C se estabelece o estado de hiperglicemia e ocorre uma redução nas concentração sérica de leptina, sinalizando a ausência de estoques de energia imediatos na forma de glicose intracelular. Consequentemente, a mobilização de gordura é estimulada como forma compensatória de metabolismo. A partir desse quadro metabólico, justificaria os valores de leptina (0,79 [0,42 – 1,60] ng/mL) para indivíduos diabéticos eutróficos ser menor quando comparada com indivíduos não diabéticos eutróficos (1,28 [0,53 – 3,34] ng/mL)

GRÁFICO 4 - CORRELAÇÕES ENTRE O PARÂMETRO DE IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) E LEPTNEMIA ( $\text{ng}/\text{mL}$ ) SÉRICA DE JEJUM NOS GRUPOS NÃO DIABÉTICOS E DIABÉTICOS DO TIPO 1 COM EUTROFIA E SOBREPESO

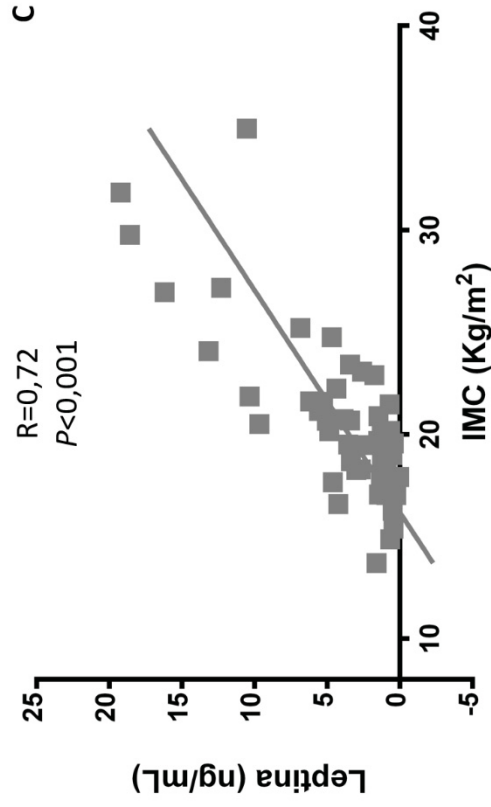
(A) Grupo Não Diabéticos Eutróficos



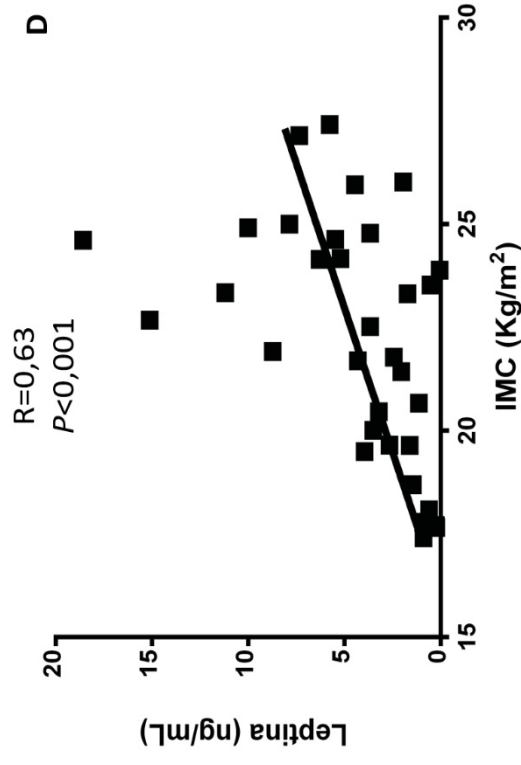
(B) Grupo Diabéticos Eutróficos



(C) Grupo Não Diabéticos com Sobrepeso



(D) Grupo Diabéticos com Sobrepeso



## 5.8 ASSOCIAÇÃO DOS PARÂMETROS DE INTERLEUCINA 6 E FATOR DE NECROSE TUMORAL ALFA

O grupo não diabético com sobrepeso apresentou maior número de correlações com os parâmetros IL-6 e TNF- $\alpha$ . O que pode ser indicativo de uma situação pró-inflamatória ligada ao aumento da massa adipocitária. Sabe-se que o tecido adiposo expressa e secreta uma variedade de produtos, dentre eles o TNF- $\alpha$  e a IL-6. (TRAYHURN, 2005), fato o qual pode justificar a associação encontrada entre o IMC e o TNF- $\alpha$  de maneira razoável e positiva ( $R=0,35$ ;  $P=0,04$ ). (JOFFE; COLLINS; GOEDECKE, 2013; KIRCHGESSNER et al., 1997; MA et al., 2010). A IL-6 ainda apresentou correlação razoável positiva com a insulinemia ( $R=0,30$ ;  $P=0,02$ ) e o TNF- $\alpha$  apresentou correlação com o peptídeo-C ( $R=0,33$ ;  $P=0,01$ ), diferentemente do observado no grupo não diabético eutrófico, no qual não houve estas correlações. Segundo Carvalheira e Saad (2006) estes adventos podem se dar devido a uma hiperinsulinemia ligada ao aumento de peso, sedentarismo e consumo elevado de carboidratos refinados. Para este grupo ainda foi observado uma correlação negativa entre o parâmetro de TNF- $\alpha$  e glicemia de jejum ( $R=-0,29$ ;  $P=0,02$ ), o que foi contraditório ao papel desta citocina em relação a resistência insulínica. Entretanto ao se analisar todos os achados de forma conjunta no grupo controle com sobrepeso, estes resultados podem ser indicativos de um processo inflamatório subclínico causado pelo aumento de massa adipocitária que podem ser decorrentes de um estilo de vida sedentário e com alto consumo de produtos refinados, que levam ao aumento da glicose sanguínea e consequentemente uma produção aumentada de insulina pelas células pancreáticas, aqui descrita pela correlação entre peptídeo-C e TNF- $\alpha$  e insulina e IL-6, porém sem uma visível resistência à insulina, devido à correlação negativa entre o TNF- $\alpha$  e glicemia de jejum.

Por fim o grupo diabético eutrófico apresentou correlações moderadas positivas entre os parâmetros de IL-6 e peptídeo-C ( $R=0,45$ ;  $P=0,001$ ) e insulina ( $R=0,43$ ;  $P=0,001$ ). A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória que pode estar elevada no DM1 desempenhando um papel multifuncional na inflamação subclínica crônica. (CAMPBELL; OXBROW; HARRISON, 1991; SCHELLER et al., 2011; SNELL-BERGEON et al., 2010). Estas correlações podem indicar que esta citocina esteja

promovendo uma resposta inflamatória ainda ativa e mais específica e agressiva ligadas ao processo de insulite em resposta a insulina e peptídeo-C remanescentes. (HUNDHAUSEN et al., 2016).

## 6 CONCLUSÃO:

O presente trabalho analisou os perfis antropométricos, bioquímicos, metabólicos e inflamatórios de crianças e adolescentes portadoras e não portadoras de DM1. Além disso, por se tratar de uma faixa-etária em fase de desenvolvimento corporal, os grupos diabéticos e não diabéticos (controle) também foram subdivididos com base em curvas de crescimento (IMCz). Diante disso, as principais conclusões foram:

- As concentrações dos analitos colesterol total, HDL-c e LDL-c do grupo diabético foram equivalentes ou maiores em relação ao grupo controle, exceto para triglicerídeos;
- Os níveis de insulina nos pacientes diabéticos eutróficos e com sobrepeso foram significativamente menores em relação ao grupo controle e favorecendo com que os valores de Hb1Ac para os pacientes diabéticos estavam acima de 7,0%;
- Conforme o esperado o grupo DM1, sejam eutróficos ou com sobrepeso, apresentaram baixos níveis de insulina e peptídeo-C em relação aos grupos não diabéticos. No entanto, a correlação entre esses dois parâmetros se manteve positiva em todos os grupos estudados;
- Na condição do diabetes, a maioria das correlações entre os parâmetros antropométricos, bioquímicos, metabólicos e inflamatórios foram perdidas quando comparada com o grupo não diabético;
- As concentrações dos parâmetros IL-6 e TNF-  $\alpha$  não foram diferentes entre os grupos estudados.

## REFERÊNCIAS

ABESO. Diretrizes brasileiras de obesidade 2016. **VI Diretrizes Brasileiras de Obesidade**, [s. l.], p. 7–186, 2016.

ADA. **Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus**, 2004.

ADA. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care**, [s. l.], v. 37, n. SUPPL.1, 2014.

ADA. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in Diabetesd2018. **Diabetes Care**, [s. l.], v. 41, n. January, p. S13–S27, 2018.

ADA. Standards of Medical Care in Diabetes 2019. **Diabetes Care**, [s. l.], v. 41, n. 1, p. 204, 2019. a.

ADA. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes 2019. **Diabetes Care**, [s. l.], v. 42, n. January, p. S13–S28, 2019. b.

ADA. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. **Diabetes care**, [s. l.], v. 43, n. January, p. S14–S31, 2020. a.

ADA. 6 . Glycemic Targets : Standards of Medical Care in Diabetes d 2020. **Diabetes Care**, [s. l.], v. 43, n. January, p. 66–76, 2020. b.

ADA. 13. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes–2020. **Diabetes Care**, [s. l.], v. 43, n. Supplement 1, p. S163–S182, 2020. c. Disponível em: <<http://care.diabetesjournals.org/lookup/doi/10.2337/dc20-S013>>

AHIMA, R. S. Central actions of adipocyte hormones. **Trends in Endocrinology and Metabolism**, [s. l.], v. 16, n. 7, p. 307–313, 2005.

AHMED, M. L. et al. Elevated leptin levels are associated with excess gains in fat mass in girls, but not boys, with type 1 diabetes: Longitudinal study during adolescence. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, [s. l.], v. 86, n. 3, p. 1188–1193, 2001.

AKASH, M. S. H.; REHMAN, K.; LIAQAT, A. Tumor Necrosis Factor-Alpha: Role in Development of Insulin Resistance and Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. **Journal of Cellular Biochemistry**, [s. l.], v. 119, n. 1, p. 105–110, 2018.

AKOGLU, H. User's guide to correlation coefficients. **Turkish Journal of Emergency Medicine**, [s. l.], v. 18, n. 3, p. 91–93, 2018. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2452247318302164>>



ALBAREDA, A. P. et al. AVALIAÇÃO ORÇAMENTÁRIA DO PROGRAMA FARMÁCIA POPULAR DO BRASIL DO PERÍODO DE 2011 A 2017. **Conhecimento Interativo**, [s. l.], v. 88, n. 1, p. 177–193, 2019.

ALBERTI, K. G. M. M.; ZIMMET, P. Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. **Diabetic Medicine**, [s. l.], v. 15, n. 7, p. 539–553, 1998.

ALLISON, M. B.; MYERS, M. G. Connecting leptin signaling to biological function. **Journal of Endocrinology**, [s. l.], v. 223, n. 1, p. T25–T35, 2014.

ANDERSEN, M. L. M. et al. Complex Multi-Block Analysis Identifies New Immunologic and Genetic Disease Progression Patterns Associated with the Residual  $\beta$ -Cell Function 1 Year after Diagnosis of Type 1 Diabetes. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 8, n. 6, 2013.

ANTUNA-PUENTE, B. et al. Adipokines: The missing link between insulin resistance and obesity. **Diabetes and Metabolism**, [s. l.], v. 34, n. 1, p. 2–11, 2008.

ARORA, P. et al. Genetic polymorphisms of innate immunity-related inflammatory pathways and their association with factors related to type 2 diabetes. **BMC Medical Genetics**, [s. l.], 2011.

ATKINSON, M. A.; EISENBARTH, G. S.; MICHELS, A. W. **Type 1 diabetes**, 2014.

BABAR, G. et al. Assessment of biomarkers of inflammation and premature atherosclerosis in adolescents with type-1 diabetes mellitus. **Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism**, [s. l.], v. 32, n. 2, p. 109–113, 2019.

BACH, J.-F. Susceptibility To Autoimmune and Allergic Diseases. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 347, n. 12, p. 911–920, 2005.

BAGDADE, J. D.; RITTER, M. C.; SUBBAIAH, P. V. Accelerated cholesteryl ester transfer in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. **European Journal of Clinical Investigation**, [s. l.], v. 21, n. 2, p. 161–167, 1991. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2362.1991.tb01805.x>>

BAHIA, L. R. et al. The costs of type 2 diabetes mellitus outpatient care in the Brazilian Public Health System. **Value in Health**, [s. l.], v. 14, n. 5 SUPPL., p. S137–S140, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2011.05.009>>

BALDA, C. A.; PACHECO-SILVA, A. Aspectos imunológicos do diabetes melito tipo 1. **Revista da Associação Médica Brasileira**, [s. l.], 1999.

BAPTISTA, C. Leptina. **Acta médica portuguesa**, [s. l.], v. 15, p. 281–285, 2002. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0066-782X2007001500009&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0066-782X2007001500009&script=sci_arttext)>

BARR, T. A. et al. B cell depletion therapy ameliorates autoimmune disease through ablation of IL-6–producing B cells. **The Journal of Experimental Medicine**, [s. l.], v. 209, n. 5, p. 1001–1010, 2012. Disponível em: <<https://rupress.org/jem/article/209/5/1001/41169/B-cell-depletion-therapy-ameliorates-autoimmune>>

BARTON, B. E. The biological effects of interleukin 6. **Medicinal Research Reviews**, [s. l.], v. 16, n. 1, p. 87–109, 1996. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/%28SICI%291098-1128%28199601%2916%3A1%3C87%3A%3AAID-MED3%3E3.0.CO%3B2-Q>>

BAUD, V.; KARIN, M.; KARIN, M. Signal transduction by TNF and its relatives. **Trends in Cell Biology**, [s. l.], v. 11, n. 9, p. 372–377, 2001.

BELL, K. J. et al. Impact of Fat, Protein, and Glycemic Index on Postprandial Glucose Control in Type 1 Diabetes: Implications for Intensive Diabetes Management in the Continuous Glucose Monitoring Era. **Diabetes Care**, [s. l.], v. 38, n. 6, p. 1008–1015, 2015. Disponível em: <<http://care.diabetesjournals.org/lookup/doi/10.2337/dc15-0100>>

BLUM, W. F. et al. Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: Dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage, and testosterone. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, [s. l.], v. 82, n. 9, p. 2904–2910, 1997.

BOGUSZEWSKI, C. L.; PAZ-FILHO, G.; VELLOSO, L. A. Neuroendocrine body weight regulation: Integration between fat tissue, gastrointestinal tract, and the brain. **Endokrynologia Polska**, [s. l.], v. 61, n. 2, p. 194–206, 2010.

BOUHAHA, R. et al. Study of TNF $\alpha$ -308G/A and IL6 -174G/C polymorphisms in type 2 diabetes and obesity risk in the Tunisian population. **Clinical Biochemistry**, [s. l.], v. 43, n. 6, p. 549–552, 2010.

CABAL-HIERRO, L.; LAZO, P. S. Signal transduction by tumor necrosis factor receptors. **Cellular Signalling**, [s. l.], v. 24, n. 6, p. 1297–1305, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cellsig.2012.02.006>>

CAMPBELL-THOMPSON, M. L. et al. The diagnosis of insulinitis in human type 1 diabetes. **Diabetologia**, [s. l.], v. 56, n. 11, p. 2541–2543, 2013.

CAMPBELL, I. L.; OXBROW, L.; HARRISON, L. C. Essential role for interferon-gamma and interleukin-6 in autoimmune insulin-dependent diabetes in NOD / Wehi mice . Find the latest version : **J Clin Invest**, [s. l.], v. 87, n. 2, p. 739–742, 1991.

CARO, J. F. et al. Leptin: The tale of an obesity gene. **Diabetes**, [s. l.], v. 45, n. 11, p. 1455–1462, 1996.

CARVALHEIRA, J. B. C.; SAAD, M. J. A. Doenças associadas à resistência à insulina/hiperinsulinemia, não incluídas na síndrome metabólica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, [s. l.], v. 50, n. 2, p. 360–367, 2006. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-27302006000200022&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302006000200022&lng=pt&tlng=pt)>

CASSANO, S. et al. Leptin modulates autophagy in human CD4+CD25-conventional T cells. **Metabolism: Clinical and Experimental**, [s. l.], v. 63, n. 10, p. 1272–1279, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2014.06.010>>

CHAN, K. H. K. et al. Common variations in the genes encoding C-reactive protein, tumor necrosis factor- $\alpha$ , and interleukin-6, and the risk of clinical diabetes in the women's health initiative observational study. **Clinical Chemistry**, [s. l.], v. 57, n. 2, p. 317–325, 2011.

CHEHAB, F. F.; LIM, M. E.; LU, R. Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin. **Nature Genetics**, [s. l.], v. 12, n. 3, p. 318–320, 1996.

CHEN, Y. L. et al. Correlation between serum interleukin-6 level and type 1 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. **Cytokine**, [s. l.], v. 94, p. 14–20, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2017.01.002>>

CHIANG, J. L. et al. Type 1 Diabetes Through the Life Span: A Position Statement of the American Diabetes Association. **Diabetes Care**, [s. l.], v. 37, n. 7, p. 2034–2054, 2014. Disponível em: <<http://care.diabetesjournals.org/lookup/doi/10.2337/dc14-1140>>

CHUBB, H.; SIMPSON, J. The use of Z-scores in paediatric cardiology. **Annals of Pediatric Cardiology**, [s. l.], v. 5, n. 2, p. 179, 2012. Disponível em: <<http://www.annalspc.com/text.asp?2012/5/2/179/99622>>

COIMBRA, L.; TEIXEIRA, E. R. Percepção de homens com Diabetes Mellitus sobre sexualidade / Sexuality perception on men with Diabetes Mellitus. **Ciência, Cuidado e Saúde**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 970, 2015. Disponível em: <<http://periodicos.uem.br/ojs/index.php/CiencCuidSaude/article/view/17589>>

COLE, T. J. et al. and Obesity Worldwide : International Survey. **Bmj**, [s. l.], v. 320, n. table 1, p. 1–6, 2000. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC27365/>>

COLE, T. J. et al. What is the best measure of adiposity change in growing children: BMI, BMI %, BMI z-score or BMI centile? **European Journal of Clinical Nutrition**, [s. l.], v. 59, n. 3, p. 419–425, 2005.

COLEMAN, D. L.; HUMMEL, K. P. Effects of parabiosis of normal with genetically diabetic mice. **The American journal of physiology**, [s. l.], v. 217, n. 5, p. 1298–1304, 1969.

CORBIN, K. D. et al. Obesity in type 1 diabetes: Pathophysiology, clinical impact, and mechanisms. **Endocrine Reviews**, [s. l.], v. 39, n. 5, p. 629–663, 2018.

DA SILVA, N. I. et al. <strong>Adipocinas e sua relação com a obesidade</strong>. **Revista EVS - Revista de Ciências Ambientais e Saúde**, [s. l.], v. 46, n. 1, 2019.

DABELEA, D. et al. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: The search for diabetes in youth study. **Pediatrics**, [s. l.], v. 133, n. 4, 2014.

DANDONA, P.; GHANIM, H. Macronutrient intake and oxidative stress/inflammation in type 1 diabetes. **Journal of Diabetes and its Complications**, [s. l.], 2018.

DANNE, T. et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. **Pediatric Diabetes**, [s. l.], v. 19, n. March, p. 115–135, 2018.

DENROCHE, H. C.; HUYNH, F. K.; KIEFFER, T. J. The role of leptin in glucose homeostasis. **Journal of Diabetes Investigation**, [s. l.], v. 3, n. 2, p. 115–129, 2012.

DEVARAJ, S. et al. Increased monocytic activity and biomarkers of inflammation in patients with type 1 diabetes. **Diabetes**, [s. l.], v. 55, n. 3, p. 774–779, 2006.

DHAMODHARAN, U. et al. Genetic association of IL-6, TNF- $\alpha$  and SDF-1 polymorphisms with serum cytokine levels in diabetic foot ulcer. **Gene**, [s. l.], v. 565, n. 1, p. 62–67, 2015.

DIMEGLIO, L. A. et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. **Pediatric Diabetes**, [s. l.], v. 19, n. July, p. 105–114, 2018.

DIMEGLIO, L. A.; EVANS-MOLINA, C.; ORAM, R. A. Type 1 diabetes. **The**

**Lancet**, [s. l.], v. 391, n. 10138, p. 2449–2462, 2018. a. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31320-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31320-5)>

DIMEGLIO, L. A.; EVANS-MOLINA, C.; ORAM, R. A. Type 1 diabetes. **The Lancet**, [s. l.], v. 391, n. 10138, p. 2449–2462, 2018. b. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673618313205>>

DUCA, L. M. et al. Diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes and glycemic control over time: The SEARCH for diabetes in youth study. **Pediatric Diabetes**, [s. l.], v. 20, n. 2, p. 172–179, 2019.

DUCROC, R. et al. Luminal Leptin Induces Rapid Inhibition of Active Intestinal Absorption of Glucose Mediated by Sodium-Glucose Cotransporter 1. **Diabetes**, [s. l.], v. 54, n. 2, p. 348–354, 2005. Disponível em: <<http://diabetes.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/diabetes.54.2.348>>

EGRO, F. M. Why is type 1 diabetes increasing? **Journal of Molecular Endocrinology**, [s. l.], v. 51, n. 1, 2013.

EL-SERAG, H. B.; TRAN, T.; EVERHART, J. E. Diabetes Increases the Risk of Chronic Liver Disease and Hepatocellular Carcinoma. **Gastroenterology**, [s. l.], v. 126, n. 2, p. 460–468, 2004.

EL-ZEIN, O.; KREYDIYYEH, S. I. Leptin inhibits glucose intestinal absorption via PKC, p38MAPK, PI3K and MEK/ERK. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 8, n. 12, p. 1–9, 2013.

ESPOSITO, S. et al. Environmental factors associated with type 1 diabetes. **Frontiers in Endocrinology**, [s. l.], v. 10, n. AUG, p. 1–12, 2019.

FALUDI, A. et al. ATUALIZAÇÃO DA DIRETRIZ BRASILEIRA DE DISLIPIDEMIAS E PREVENÇÃO DA ATEROSCLEROSE - 2017. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [s. l.], v. 109, n. 1, 2017. Disponível em: <<http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/abc.20170121>>

FAROOQI, I. S. et al. Beneficial effects of leptin on obesity. **The Journal of Clinical Investigation**, [s. l.], v. 110, n. 8, p. 1093–1103, 2002.

FASSHAUER, M. et al. Adiponectin gene expression and secretion is inhibited by interleukin-6 in 3T3-L1 adipocytes. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, [s. l.], v. 301, n. 4, p. 1045–1050, 2003.

FASSHAUER, M.; BLÜHER, M. Adipokines in health and disease. **Trends in Pharmacological Sciences**, [s. l.], v. 36, n. 7, p. 461–470, 2015. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165614715000905>>

FENG, R. N.; LI, Y.; SUN, C. H. TNF 308 G/A polymorphism and type 1

diabetes: A meta-analysis. **Diabetes Research and Clinical Practice**, [s. l.], v. 85, n. 1, 2009. Disponível em: <[www.elsevier.com/locate/diabres](http://www.elsevier.com/locate/diabres)>

FREW, J. W. The Hygiene Hypothesis, Old Friends, and New Genes. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 10, 2019. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2019.00388/full>>

FRIEDMAN, J. Leptin at 20: An overview. **Journal of Endocrinology**, [s. l.], v. 223, n. 1, p. T1–T8, 2014.

FRIEDMAN, J. M.; MANTZOROS, C. S. 20 years of leptin: From the discovery of the leptin gene to leptin in our therapeutic armamentarium. **Metabolism: Clinical and Experimental**, [s. l.], v. 64, n. 1, p. 1–4, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2014.10.023>>

GARCÍA-CHAPA, E. G. et al. **Genetic Epidemiology of Type 2 Diabetes in Mexican Mestizos**, 2017.

GERRIETS, V.; KHADDOUR, K. **Tumor Necrosis Factor (TNF) Inhibitors**. Treasure Island.

GHANIM, H. et al. Role of inflammatory mediators in the suppression of insulin receptor phosphorylation in circulating mononuclear cells of obese subjects. **Diabetologia**, [s. l.], v. 50, n. 2, p. 278–285, 2007.

GIOVANNUCCI, E. et al. Diabetes and Cancer: A Consensus Report. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, [s. l.], v. 60, n. 4, p. 207–221, 2010. Disponível em: <<http://cajournal.org>>

GLASHEEN, W. P.; RENDA, A.; DONG, Y. Diabetes Complications Severity Index (DCSI)—Update and ICD-10 translation. **Journal of Diabetes and its Complications**, [s. l.], v. 31, n. 6, p. 1007–1013, 2017.

GOLDENBERG, D. et al. Nuevas proyecciones fisiológicas, patológicas y terapéuticas de la leptina. **Revista Medica de Chile**, [s. l.], v. 142, n. 6, p. 738–747, 2014.

GROE, J. et al. **Incidence of Diabetic Ketoacidosis of New-Onset Type 1 Diabetes in Children and Adolescents in Different Countries Correlates with Human Development Index (HDI): An Updated Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression**, 2018.

GUEDES, J. M. et al. Concentrações de IL-6, TNF- $\alpha$  e MCP-1 em crianças com excesso de massa corporal. **ABCS Health Sciences**, [s. l.], v. 40, n. 2, p. 85–91, 2015.

GUILHERME, A. et al. Molecular pathways linking adipose innervation to insulin



action in obesity and diabetes mellitus. **Nature Reviews Endocrinology**, [s. l.], v. 15, n. 4, p. 207–225, 2019. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41574-019-0165-y>>

GUPTA, A.; BEHL, T.; SACHDEVA, M. Key milestones in the diabetes research: A comprehensive update. **Obesity Medicine**, [s. l.], v. 17, p. 100183, 2020. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2451847620300038>>

GUY, J. et al. Lipid and lipoprotein profiles in youth with and without type 1 diabetes: The SEARCH for diabetes in youth case-control study. **Diabetes Care**, [s. l.], v. 32, n. 3, p. 416–420, 2009.

HALBERG, N.; WERNSTEDT-ASTERHOLM, I.; SCHERER, P. E. The Adipocyte as an Endocrine Cell. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, [s. l.], v. 37, n. 3, p. 753–768, 2008.

HANAKI, K.; BECKER, D. J.; ARSLANIAN, S. A. Leptin before and after insulin therapy in children with new-onset type 1 diabetes. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, [s. l.], v. 84, n. 5, p. 1524–1526, 1999.

HANSEN, T. et al. At-risk variant in TCF7L2 for type II diabetes increases risk of schizophrenia. **Biological Psychiatry**, [s. l.], v. 70, n. 1, p. 59–63, 2011.

HARRIS, R. B. S. Direct and indirect effects of leptin on adipocyte metabolism. **Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease**, [s. l.], v. 1842, n. 3, p. 414–423, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2013.05.009>>

HASEGAWA, H. et al. Expanding Diversity in Molecular Structures and Functions of the IL-6/IL-12 Heterodimeric Cytokine Family. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 7, 2016. Disponível em: <<http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2016.00479/full>>

HAYTER, S. M.; COOK, M. C. **Updated assessment of the prevalence, spectrum and case definition of autoimmune disease**, 2012.

HIBI, M. et al. Molecular cloning and expression of an IL-6 signal transducer, gp130. **Cell**, [s. l.], v. 63, n. 6, p. 1149–1157, 1990.

HILL, J. W. et al. Direct Insulin and Leptin Action on Pro-opiomelanocortin Neurons Is Required for Normal Glucose Homeostasis and Fertility. **Cell Metabolism**, [s. l.], v. 11, n. 4, p. 286–297, 2010.

HUNDHAUSEN, C. et al. Enhanced T cell responses to IL-6 in type 1 diabetes are associated with early clinical disease and increased IL-6 receptor expression. **Science Translational Medicine**, [s. l.], v. 8, n. 356, 2016.

HUTCHESON, J. Adipokines influence the inflammatory balance in autoimmunity. **Cytokine**, [s. l.], v. 75, n. 2, p. 272–279, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2015.04.004>>

IACOBELLIS, G. et al. Increased epicardial fat and plasma leptin in type 1 diabetes independently of obesity. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, [s. l.], v. 24, n. 7, p. 725–729, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2013.11.001>>

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. IDF Global fact Sheet 9th edition. [s. l.], p. 170, 2019. Disponível em: <<file:///C:/Users/000000/Downloads/Atlas-8e-Global-factsheet.pdf>>

JAMES, R. W.; POMETTA, D. T 1158. [s. l.], v. 39, n. September 1989, 1990.

JAMES, W. P. T.; LOBSTEIN, T. BMI screening and surveillance: An international perspective. **Pediatrics**, [s. l.], v. 124, n. SUPPL. 1, 2009.

JEON, C. Y.; MURRAY, M. B. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: A systematic review of 13 observational studies. **PLoS Medicine**, [s. l.], v. 5, n. 7, p. 1091–1101, 2008.

JOFFE, Y. T.; COLLINS, M.; GOEDECKE, J. H. **The relationship between dietary fatty acids and inflammatory genes on the obese phenotype and serum lipids**, 2013.

JONES, B. E.; MAERZ, M. D.; BUCKNER, J. H. IL-6: a cytokine at the crossroads of autoimmunity. **Current Opinion in Immunology**, [s. l.], v. 55, p. 9–14, 2018. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0952791518300530>>

KAMOHARA, S. et al. Acute stimulation of glucose metabolism in mice by leptin treatment. **Nature**, [s. l.], v. 389, n. 6649, p. 374–377, 1997. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/38717>>

KASIM, N. B. et al. **Genetic polymorphisms associated with overweight and obesity in uncontrolled Type 2 diabetes mellitus**, 2016.

KERRY A. MCLAUGHLIN, CAROLYN C. RICHARDSON, AARTHI RAVISHANKAR, CHRISTINA BRIGATTI, DANIELA LIBERATI, VITO LAMPASONA, LORENZO PIEMONTI, DIANA MORGAN, R. G. F. and M. R. C. Identification of Tetraspanin-7 as a Target of Autoantibodies in Type 1 Diabetes Running. **Diabetes**, [s. l.], v. 65, n. 2, p. 1690–1698, 2016.

KIESS, W. et al. Serum leptin levels in children and adolescents with insulin-



dependent diabetes mellitus in relation to metabolic control and body mass index. **European Journal of Endocrinology**, [s. l.], v. 138, n. 5, p. 501–509, 1998.

KIRCHGESSNER, T. G. et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  contributes to obesity-related hyperleptinemia by regulating leptin release from adipocytes. **Journal of Clinical Investigation**, [s. l.], v. 100, n. 11, p. 2777–2782, 1997.

KIREL, B. et al. Serum leptin levels in type 1 diabetic and obese children: Relation to insulin levels. **Clinical Biochemistry**, [s. l.], v. 33, n. 6, p. 475–480, 2000.

KRALL, D. M. B. e L. P. A história do diabetes. In: **Joslin e o Diabete Melito**. São Paulo: Artmed, 2003. p. 15–32.

KRODER, G. et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$ - and hyperglycemia-induced insulin resistance: Evidence for different mechanisms and different effects on insulin signaling. **Journal of Clinical Investigation**, [s. l.], v. 97, n. 6, p. 1471–1477, 1996.

KROGVOLD, L. et al. Detection of a low-grade enteroviral infection in the islets of langerhans of living patients newly diagnosed with type 1 diabetes. **Diabetes**, [s. l.], v. 64, n. 5, p. 1682–1687, 2015.

KUKREJA, A.; MACLAREN, N. K. NKT Cells and Type-1 Diabetes and the “Hygiene Hypothesis” to Explain the Rising Incidence Rates. **Diabetes Technology & Therapeutics**, [s. l.], v. 4, n. 3, p. 323–333, 2002. Disponível em: <<http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/152091502760098465>>

LA CAVA, A.; MATARESE, G. The weight of leptin in immunity. **Nature Reviews Immunology**, [s. l.], v. 4, n. 5, p. 371–379, 2004.

LEHUEN, A. et al. Immune cell crosstalk in type 1 diabetes. **Nature Reviews Immunology**, [s. l.], v. 10, n. 7, p. 501–513, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/nri2787>>

LEIGHTON, E.; SAINSBURY, C. A.; JONES, G. C. A Practical Review of C-Peptide Testing in Diabetes. **Diabetes Therapy**, [s. l.], v. 8, n. 3, p. 475–487, 2017.

LIU, C. W. et al. Temporal expression profiling of plasma proteins reveals oxidative stress in early stages of Type 1 Diabetes progression. **Journal of Proteomics**, [s. l.], 2018.

LO, H. C.; LIN, S. C.; WANG, Y. M. The relationship among serum cytokines, chemokine, nitric oxide, and leptin in children with type 1 diabetes mellitus. **Clinical Biochemistry**, [s. l.], v. 37, n. 8, p. 666–672, 2004.

MA, M. juan et al. Toll-like receptors, tumor necrosis factor- $\alpha$ , and interleukin-10 gene polymorphisms in risk of pulmonary tuberculosis and disease severity. **Human**

**Immunology**, [s. l.], v. 71, n. 10, p. 1005–1010, 2010.

MALIK, IFRAH ALAM, DAMAYANTHI DURAIRAJANAYAGAM, H. J. S. Leptin and its actions on reproduction in males. **Asian Journal of Andrology**, [s. l.], v. 21, n. July, p. 1–4, 2019.

MASTRANDREA, L. et al. Etanercept Treatment in Children With New-Onset Type 1 Diabetes. **Diabetes Care**, [s. l.], v. 32, p. 1244–1249, 2009.

MATARESE, G. et al. Leptin accelerates autoimmune diabetes in female NOD mice. **Diabetes**, [s. l.], v. 51, n. 5, p. 1356–1361, 2002.

MATARESE, G. et al. Regulatory T cells in obesity: the leptin connection. **Trends in Molecular Medicine**, [s. l.], v. 16, n. 6, p. 247–256, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.molmed.2010.04.002>>

MAYER-DAVIS, E. J. et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. **Pediatric Diabetes**, [s. l.], v. 19, n. June, p. 7–19, 2018.

MEDSCAPE. **Body Mass Index Percentiles for Boys (2 - 20 years)**. 2020a. Disponível em: <<https://reference.medscape.com/calculator/body-mass-index-percentile-boys>>.

MEDSCAPE. **Body Mass Index Percentiles for Girls (2 - 20 years)**. 2020b. Disponível em: <<https://reference.medscape.com/calculator/body-mass-index-percentile-girls>>.

MEDZHITOV, R. Origin and physiological roles of inflammation. **Nature**, [s. l.], v. 454, n. 7203, p. 428–435, 2008.

MEI, Z. et al. Validity of body mass index compared with other body-composition screening indexes for the assessment of body fatness in children and adolescents. **The American Journal of Clinical Nutrition**, [s. l.], v. 75, n. 6, p. 978–985, 2002. Disponível em: <<https://academic.oup.com/ajcn/article/75/6/978/4689425>>

MENDOZA, J. A. et al. Food insecurity is associated with high risk glycemic control and higher health care utilization among youth and young adults with type 1 diabetes. **Diabetes Research and Clinical Practice**, [s. l.], v. 138, p. 128–137, 2018.

MIHARA, M. et al. IL-6/IL-6 receptor system and its role in physiological and pathological conditions. **Clinical Science**, [s. l.], v. 122, n. 4, p. 143–159, 2012. Disponível em: <<https://portlandpress.com/clinsci/article/122/4/143/69006/IL6IL6-receptor-system-and-its-role-in>>

MIRZA, S. et al. Type 2-diabetes is associated with elevated levels of TNF-

alpha, IL-6 and adiponectin and low levels of leptin in a population of Mexican Americans: A cross-sectional study. **Cytokine**, [s. l.], v. 57, n. 1, p. 136–142, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2011.09.029>>

MONACO, C. et al. Anti-TNF therapy: Past, present and future. **International Immunology**, [s. l.], v. 27, n. 1, p. 55–62, 2015.

MORGAN, N. G. Bringing the human pancreas into focus: new paradigms for the understanding of Type 1 diabetes. **Diabetic Medicine**, [s. l.], v. 34, n. 7, p. 879–886, 2017. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/dme.13365>>

MÜNZBERG, H.; MORRISON, C. D. Structure, production and signaling of leptin. **Metabolism: Clinical and Experimental**, [s. l.], v. 64, n. 1, p. 13–23, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2014.09.010>>

NASH, M. et al. Tumour necrosis factor superfamily members in ischaemic vascular diseases. **Cardiovascular Research**, [s. l.], v. 115, n. 4, p. 713–720, 2019. Disponível em: <<https://academic.oup.com/cardiovascres/article/115/4/713/5366704>>

NCD-RISC. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. **The Lancet**, [s. l.], v. 390, n. 10113, p. 2627–2642, 2017.

NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de bioquímica de Lehninger**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2011.

NG, M. et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. **The Lancet**, [s. l.], v. 384, n. 9945, p. 766–781, 2014.

NOBLE, J. A. et al. **Linkage disequilibrium with predisposing DR3 haplotypes accounts for apparent effects of TNF and LTA polymorphisms on T1D susceptibility.** [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<http://www.ndriresource.org/html/hbdi.htm>>.

OMS. **Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus and its complications**. Geneva: OMS, 1992.

OMS. **Obesity and overweight. Fact sheet N 311**. 2015. Disponível em: <<https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>>. Acesso em: 16 jan. 2020.

OSTLUND, E.; YANG, W.; RESEARCH, L. Relation between Plasma Leptin Concentration Body Fat, Gender, Diet, Age, and Metabolic and Covariates.

**Endocrinology And Metabolism**, [s. l.], v. 11, n. 12, p. 21–25, 1996.

OTERO, M. et al. Leptin, from fat to inflammation: Old questions and new insights. **FEBS Letters**, [s. l.], v. 579, n. 2, p. 295–301, 2005. a.

OTERO, M. et al. Signalling pathway involved in nitric oxide synthase type II activation in chondrocytes: synergistic effect of leptin with interleukin-1. **Arthritis research & therapy**, [s. l.], v. 7, n. 3, p. 581–591, 2005. b.

OTTENBACHER, K. j. Interpretation of interaction in factorial analysis of variance design. **Statistics in medicine**, [s. l.], v. 10, n. April, p. 1565–1571, 1991.

PARK, H. K.; AHIMA, R. S. Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. **Metabolism: clinical and experimental**, [s. l.], v. 64, n. 1, p. 24–34, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2014.08.004>>

PARK, H. Y. et al. Potential role of leptin in angiogenesis: Leptin induces endothelial cell proliferation and expression of matrix metalloproteinases in vivo and in vitro. **Experimental and Molecular Medicine**, [s. l.], v. 33, n. 2, p. 95–102, 2001.

PATENTE, T. A. et al. Linkage disequilibrium with HLA-DRB1-DQB1 haplotypes explains the association of TNF-308G>A variant with type 1 diabetes in a Brazilian cohort. **Gene**, [s. l.], v. 568, n. 1, p. 50–54, 2015.

PAWLIK, A. et al. Adiponectin and leptin gene polymorphisms in women with gestational diabetes mellitus. **Journal of Assisted Reproduction and Genetics**, [s. l.], v. 34, n. 4, p. 511–516, 2017.

PEELMAN, F. et al. Mapping of the Leptin Binding Sites and Design of a Leptin Antagonist. **Journal of Biological Chemistry**, [s. l.], v. 279, n. 39, p. 41038–41046, 2004. Disponível em: <<http://www.jbc.org/lookup/doi/10.1074/jbc.M404962200>>

PEELMAN, F. et al. Techniques: New pharmacological perspectives for the leptin receptor. **Trends in Pharmacological Sciences**, [s. l.], v. 27, n. 4, p. 218–225, 2006. Disponível em:

<<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165614706000587>>

PÉREZ-PÉREZ, A. et al. Role of leptin as a link between metabolism and the immune system. **Cytokine and Growth Factor Reviews**, [s. l.], v. 35, p. 71–84, 2017.

PERRY, R. J. et al. Hepatic acetyl CoA links adipose tissue inflammation to hepatic insulin resistance and type 2 diabetes. **Cell**, [s. l.], v. 160, n. 4, p. 745–758, 2015.

POCIOT, F.; LERNMARK, Å. **Genetic risk factors for type 1 diabetes**, 2016.

POLONSKY, K. S. **The past 200 years in diabetes**, 2012.

PROCACCINI, C. et al. Leptin in autoimmune diseases. **Metabolism: Clinical and Experimental**, [s. l.], v. 64, n. 1, p. 92–104, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2014.10.014>>

PROCACCINI, C. et al. Leptin as immune mediator: Interaction between neuroendocrine and immune system. **Developmental and Comparative Immunology**, [s. l.], v. 66, p. 120–129, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.dci.2016.06.006>>

QIAO, Y. C. et al. The change of serum tumor necrosis factor alpha in patients with type 1 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 12, n. 4, p. 1–14, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0176157>>

QUARTI MACHADO ROSA, M. et al. Disease and economic burden of hospitalizations attributable to diabetes mellitus and its complications: A nationwide study in Brazil. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, [s. l.], v. 15, n. 2, p. 1–17, 2018.

REHMAN, K.; AKASH, M. S. H.; ALINA, Z. Leptin: A new therapeutic target for treatment of diabetes mellitus. **Journal of Cellular Biochemistry**, [s. l.], v. 119, n. 7, p. 5016–5027, 2018.

RICHARD, A. J.; STEPHENS, J. M. **Adipocyte-Derived Hormones**. [s.l.] : Elsevier Inc., 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-813814-4.00020-1>>

RIVERO, G. Historia De La Diabetes. **Gaceta Médica Boliviana**, [s. l.], v. 30, n. 2, p. 74–78, 2007.

RODRIGUES, K. F. et al. Association of a large panel of cytokine gene polymorphisms with complications and comorbidities in type 2 diabetes patients. **Journal of Diabetes Research**, [s. l.], v. 2015, 2015.

ROSENBAUM, M.; LEIBEL, R. L. Role of leptin in energy homeostasis in humans. **Journal of Endocrinology**, [s. l.], v. 223, n. 1, p. T83–T96, 2014.

ROSSKOPF, A. B. et al. The Charcot foot: a pictorial review. **Insights into Imaging**, [s. l.], v. 10, n. 1, p. 77, 2019. Disponível em: <<https://insightsimaging.springeropen.com/articles/10.1186/s13244-019-0768-9>>

RUAN, H.; DONG, L. Q. Adiponectin signaling and function in insulin target tissues. **Journal of Molecular Cell Biology**, [s. l.], v. 8, n. 2, p. 101–109, 2016.

Disponível em: <<https://academic.oup.com/jmcb/article-lookup/doi/10.1093/jmcb/mjw014>>

RYDÉN, M. et al. Targets for TNF- $\alpha$ -induced lipolysis in human adipocytes. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, [s. l.], v. 318, n. 1, p. 168–175, 2004.

SAAD, M. F. et al. Sexual dimorphism in plasma leptin concentration. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, [s. l.], v. 82, n. 2, p. 579–584, 1997.

SAETANG, J.; SANGKHATHAT, S. Role of innate lymphoid cells in obesity and metabolic disease (Review). **Molecular Medicine Reports**, [s. l.], v. 17, n. 1, p. 1403–1412, 2018. Disponível em: <<http://www.spandidos-publications.com/10.3892/mmr.2017.8038>>

SANDERS, L. J. From Thebes to Toronto and the 21st Century: An Incredible Journey. **Diabetes Spectrum**, [s. l.], v. 15, n. 1, p. 56–60, 2002.

SANHUEZA, L. et al. Diabetes Mellitus: A Group of Genetic-Based Metabolic Diseases. In: **Metabolic Disorders**. [s.l.] : IntechOpen, 2019.

SBC. Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose - 2017. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [s. l.], v. 109, n. 1, p. 76, 2017.

SBD. Diretrizes 2017-2018. **Sociedade Brasileira de Diabetes**, [s. l.], p. 3–383, 2018. Disponível em: <<https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2017/diretrizes/diretrizes-sbd-2017-2018.pdf>>

SBD. **DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES 2019-2020**. [s.l.] : Clannad, 2020.

SCHELLER, J. et al. **The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6**, 2011.

SCHERER, P. E. The many secret lives of adipocytes: implications for diabetes. **Diabetologia**, [s. l.], v. 62, n. 2, p. 223–232, 2019.

SHIBASAKI, S. et al. Endogenous insulin secretion even at a very low level contributes to the stability of blood glucose control in fulminant type 1 diabetes. **Journal of Diabetes Investigation**, [s. l.], v. 1, n. 6, p. 283–285, 2010.

SIMON, M. C. et al. Correlates of insulin-stimulated glucose disposal in recent-onset type 1 and type 2 diabetes. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, [s. l.], v. 104, n. 6, p. 2295–2304, 2019.



SISMANOPOULOS, N. et al. Mast Cells in Allergic and Inflammatory Diseases. **Current Pharmaceutical Design**, [s. l.], v. 18, n. 16, p. 2261–2277, 2012.

SNELL-BERGEON, J. K. et al. Inflammatory markers are increased in youth with type 1 diabetes: The SEARCH case-control study. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, [s. l.], v. 95, n. 6, p. 2868–2876, 2010.

SOLIMAN, A. T. et al. Serum leptin concentrations in children with type 1 diabetes mellitus: Relationship to body mass index, insulin dose, and glycemic control. **Metabolism: Clinical and Experimental**, [s. l.], v. 51, n. 3, p. 292–296, 2002.

THOMAS, N. J. et al. Frequency and phenotype of type 1 diabetes in the first six decades of life: a cross-sectional, genetically stratified survival analysis from UK Biobank. **The Lancet Diabetes and Endocrinology**, [s. l.], v. 6, n. 2, p. 122–129, 2018.

THON, M.; HOSOI, T.; OZAWA, K. Possible Integrative Actions of Leptin and Insulin Signaling in the Hypothalamus Targeting Energy Homeostasis. **Frontiers in Endocrinology**, [s. l.], v. 7, 2016. Disponível em: <<http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2016.00138/full>>

TRAVERS, P.; WALPOR, M. Origens das Respostas Imunes. In: **Imunologia de Janeway**. 8. ed. Porto Alegre. p. 709–730.

TRAYHURN, P. Endocrine and signalling role of adipose tissue: New perspectives on fat. **Acta Physiologica Scandinavica**, [s. l.], v. 184, n. 4, p. 285–293, 2005.

TSCHÖP, J. et al. CNS leptin action modulates immune response and survival in sepsis. **Journal of Neuroscience**, [s. l.], v. 30, n. 17, p. 6036–6047, 2010.

TUDURI, E. et al. Inhibitory Effects of Leptin on Pancreatic  $\beta$ -Cell Function. **Diabetes**, [s. l.], v. 58, n. 7, p. 1616–1624, 2009. Disponível em: <<http://diabetes.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/db08-1787>>

TUOMI, T. et al. **The many faces of diabetes: A disease with increasing heterogeneity**, 2014.

TURER, A. T.; SCHERER, P. E. Adiponectin: mechanistic insights and clinical implications. **Diabetologia**, [s. l.], v. 55, n. 9, p. 2319–2326, 2012. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s00125-012-2598-x>>

UNGER, R. H.; ROTH, M. G. A new biology of diabetes revealed by leptin. **Cell Metabolism**, [s. l.], v. 21, n. 1, p. 15–20, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2014.10.011>>

URBINA, E. M. et al. Burden of cardiovascular risk factors over time and arterial stiffness in youth with type 1 diabetes mellitus: The SEARCH for diabetes in youth study. **Journal of the American Heart Association**, [s. l.], v. 8, n. 13, 2019.

VAN BELLE, T. L.; COPPIETERS, K. T.; VON HERRATH, M. G. **Type 1 diabetes: Etiology, immunology, and therapeutic strategies**, 2011.

VASANDANI, C. et al. Efficacy and safety of metreleptin therapy in patients with type 1 diabetes: A pilot study. **Diabetes Care**, [s. l.], v. 40, n. 5, p. 694–697, 2017.

VERGÈS, B. Lipid disorders in type 1 diabetes. **Diabetes & Metabolism**, [s. l.], v. 35, n. 5, p. 353–360, 2009. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1262363609001232>>

VIEIRA, S. **Introdução à Bioestatística**. 3. ed. Rio de Janeiro: Editora Campus, 1987.

VITAL, F. et al. CDC Growth Charts: United States. **Advance Data**, [s. l.], v. Jun 8, n. 314, p. 1–27, 2000.

VOSS, T. S. et al. Substrate metabolism, hormone and cytokine levels and adipose tissue signalling in individuals with type 1 diabetes after insulin withdrawal and subsequent insulin therapy to model the initiating steps of ketoacidosis. **Diabetologia**, [s. l.], v. 62, n. 3, p. 494–503, 2019.

WANG; LOBSTEIN, T. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. **International Journal of Pediatric Obesity**, [s. l.], v. 1, n. 1, p. 11–25, 2006.

WANG, M. Y. et al. Leptin therapy in insulin-deficient type I diabetes. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, [s. l.], v. 107, n. 11, p. 4813–4819, 2010.

WOLFSDORF, J.; GLASER, N.; SPERLING, M. A. Diabetic ketoacidosis in infants, children, and adolescents: A consensus statement from the American Diabetes Association. **Diabetes Care**, [s. l.], v. 29, n. 5, p. 1150–1159, 2006.

WOLPERT, H. A. et al. Dietary Fat Acutely Increases Glucose Concentrations and Insulin Requirements in Patients With Type 1 Diabetes: Implications for carbohydrate-based bolus dose calculation and intensive diabetes management. **Diabetes Care**, [s. l.], v. 36, n. 4, p. 810–816, 2013. Disponível em: <<http://care.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/dc12-0092>>

WU, Z. et al. Systemic leptin administration alters callus VEGF levels and enhances bone fracture healing in wildtype and ob/ob mice. **Injury**, [s. l.], v. 49, n. 10, p. 1739–1745, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.injury.2018.06.040>>



XIE, Z.; CHANG, C.; ZHOU, Z. Molecular Mechanisms in Autoimmune Type 1 Diabetes: a Critical Review. **Clinical Reviews in Allergy and Immunology**, [s. l.], v. 47, n. 2, p. 174–192, 2014.

XU, W. L. et al. Uncontrolled diabetes increases the risk of Alzheimer's disease: A population-based cohort study. **Diabetologia**, [s. l.], v. 52, n. 6, p. 1031–1039, 2009.

ZABEAU, L. et al. A novel leptin receptor antagonist uncouples leptin's metabolic and immune functions. **Cellular and Molecular Life Sciences**, [s. l.], v. 76, n. 6, p. 1201–1214, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00018-019-03004-9>>

ZHANG, F. et al. Leptin: Structure, Function and Biology. **Vitamins and Hormones**, [s. l.], v. 71, n. 05, p. 345–372, 2005.

ZHANG, Y. et al. **Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue**, 1994.

ZHAO, Y. et al. Expression of leptin receptors and response to leptin stimulation of human natural killer cell lines. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, [s. l.], v. 300, n. 2, p. 247–252, 2003. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006291X02028383>>

ZHAO, Y. et al. A novel mutation in Leptin gene is associated with severe obesity in Chinese individuals. **BioMed Research International**, [s. l.], v. 2014, p. 10–13, 2014.

## ANEXOS

### ANEXO 1: QUESTIONÁRIO UTILIZADO PARA COLETA DE DADOS DOS PACIENTES

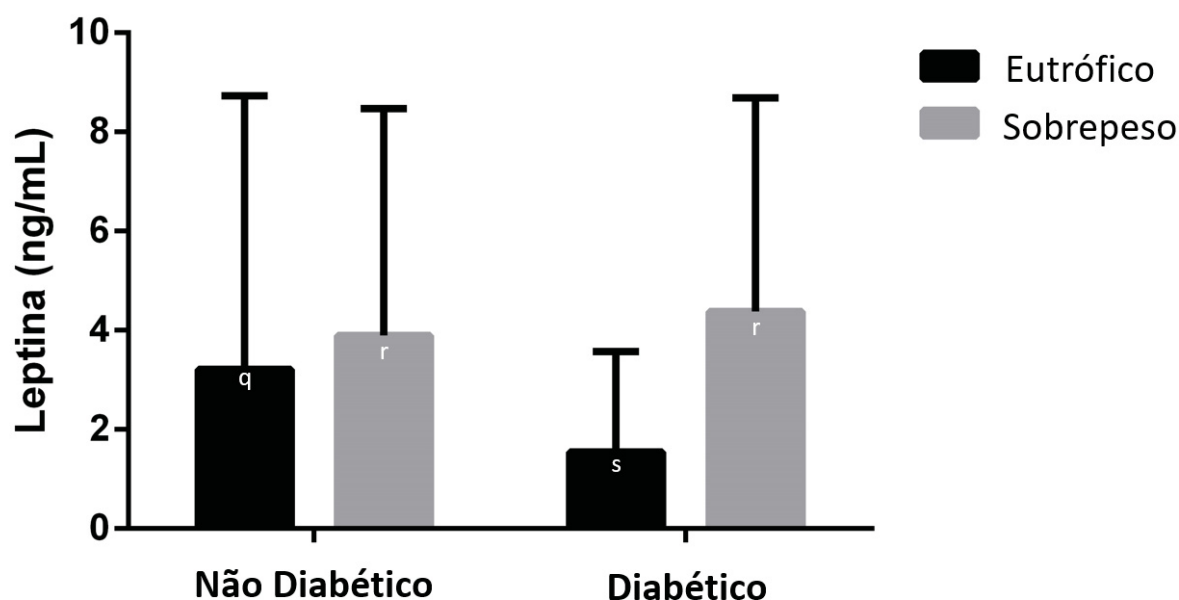
#### COLETA DE DADOS

Paciente nº \_\_\_\_\_

Registro HC: \_\_\_\_\_

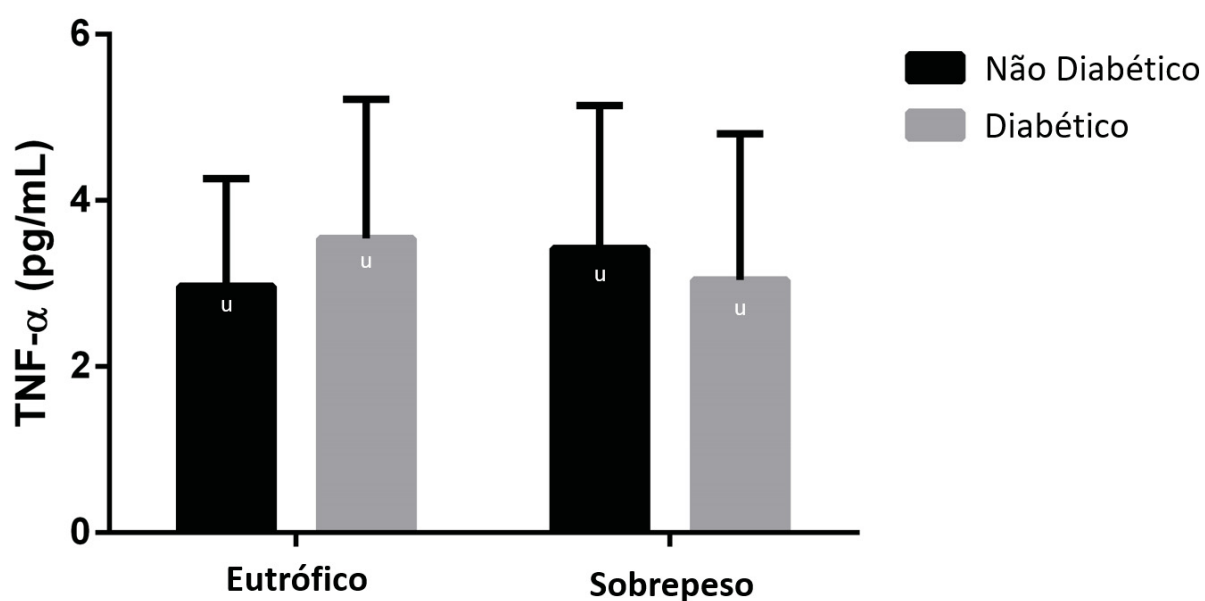
1. Nome: \_\_\_\_\_
2. Data de nascimento: \_\_\_\_\_
3. Paciente ( ) Parente ( ) Parentesco: \_\_\_\_\_
4. Sexo Masculino ( ) Feminino ( )
5. Púbere ( ) Pré Púbere ( ) Tanner \_\_\_\_\_
6. CAD no diagnóstico Sim ( ) Não ( )
7. CAD no último ano Sim ( ) Não ( )
8. Consanguinidade Sim ( ) Não ( )
9. Idade de diagnóstico (meses ou anos) \_\_\_\_\_
10. Tempo de diabetes (meses) \_\_\_\_\_
11. Peso (kg) \_\_\_\_\_
12. Peso (DP) \_\_\_\_\_
13. Estatura (cm) \_\_\_\_\_
14. Estatura (DP) \_\_\_\_\_
15. IMC (kg/m<sup>2</sup>) \_\_\_\_\_
16. IMC (DP) \_\_\_\_\_
17. Tipo de insulina: Análogo Sim ( ) Não ( )
18. Necessidade de insulina (U/kg/dia) \_\_\_\_\_.
19. Tempo de tratamento com insulina:  
( ) Não tratado com insulina, ( ) tratado com até 6 meses depois diagnóstico, ( ) tratado mais de 6 meses depois do diagnóstico
20. Comorbidades : ( ) Doença tireoideana, ( ) Doença celíaca, Outros ( ) Qual \_\_\_\_\_
21. História familiar de Diabetes Sim ( ), (...) pais ou ( ) avós, Não ( )
22. História familiar de doença cardiovascular Sim ( ) Não ( )
23. Tipo de Pele Fitzpatrick I&II ( ) II&III ( ) IV&V ( )
24. Etnia: ( ) Euro-brasileiro, (...) Afro-brasileiro, ( ) Oriental, ( ) Outro
25. Média índice UV nos últimos 35 dias \_\_\_\_\_
26. Uso de fotoproteção \_\_\_\_\_
27. Uso de suplemento vitamínico Sim ( ) Não ( ) Qual? \_\_\_\_\_

ANEXO 2: CONCENTRAÇÕES DE LEPTINA (NG/ML) SEGUNDO OS FATORES DE DIABETES *MELLITUS* TIPO 1 E ESTADO NUTRICIONAL



As dosagens de leptina sérica diferem entre os indivíduos eutróficos não diabéticos e diabéticos, já as concentrações séricas de leptina são semelhantes nos grupos com sobrepeso não diabéticos e diabéticos. Quando se avalia o fator de estado nutricional (eutrófico ou sobrepeso) é notado aumento das concentrações de leptina nos grupos com sobrepeso, com e sem diabetes. A análise de *two-way* ANOVA sugere que há interação entre os fatores de doença e estado nutricional de forma a causar 1,23% de variação nas concentrações séricas de leptina ( $P$  de interação = 0,04).

ANEXO 3: CONCENTRAÇÕES DE TNF-A (PG/ML) SEGUNDO OS FATORES DE DIABETES *MELLITUS* TIPO 1 E ESTADO NUTRICIONAL



As dosagens de TNF- $\alpha$  sérico não diferem entre os grupos estudados. Entretanto a análise de *two-way* ANOVA sugere que há interação entre os fatores de DM1 e estado nutricional de forma a causar 1,85% de variação nas concentrações séricas de TNF- $\alpha$  ( $P$  de interação = 0,02). O que fica bastante visível ao perceber uma mudança de tendência de comportamento. Quando se analisa o grupo eutrófico há um aparente aumento nas concentrações de TNF- $\alpha$  para os indivíduos diabéticos em relação aos indivíduos não diabéticos, enquanto no grupo com sobrepeso se observa uma tendência na redução do TNF- $\alpha$  para indivíduos diabéticos em comparação ao seu par não diabético.

#### ANEXO 4: TABELAS REFERENTES ÀS CORRELAÇÕES ENTRE OS ANALITOS ANTROPOMÉTRICOS, BIOQUÍMICOS E METABÓLICOS NOS GRUPOS ESTUDADOS

TABELA 5 – CORRELAÇÕES ENTRE OS ANALITOS ANTROPOMÉTRICOS, BIOQUÍMICOS E METABÓLICOS DO GRUPO DE PACIENTES NÃO DIABÉTICOS EUTRÓFICOS

	IMC	IMCz	Glicemia	HbA1c	Insulina	Pep-C	Leptina	IL-6	TNF- $\alpha$
IMC	1,00								
IMCz	0,13	1,00							
Glicemia	0,22*	0,05	1,00						
HbA1c	0,02	0,01	-0,19*	1,00					
Insulina	0,29*	-0,07	0,11	-0,13	1,00				
Pep-C	0,20*	-0,15	0,24*	-0,18	<b>0,81*</b>	1,00			
Leptina	<b>0,74*</b>	0,11	0,24*	-0,24	<b>0,42*</b>	0,29*	1,00		
IL-6	-0,10	-0,09	0,02	-0,29*	0,21	0,15	-0,02	1,00	
TNF- $\alpha$	-0,08	0,14	-0,09	0,24*	0,04	0,08	0,01	-0,05	1,00

Legenda: IMC: índice de massa corpórea em kg/m<sup>2</sup>; IMCz: Escore z para o parâmetro de IMC; Glicemia de Jejum em mg/dL; HbA1c: Hemoglobina glicada em %; Pep-C: refere-se a peptídeo-C (ng/mL); Leptina (ng/mL); “IL-6” refere-se a Interleucina 6 (pg/mL) e “TNF- $\alpha$ ” refere-se ao Fator de Necrose Tumoral alfa. Todas as análises de correlação foram feitas segundo a estatística de correlação de Spearman. Valores com asterisco (\*) indicam que há correlação entre os analitos em questão ( $P < 0,05$ ), enquanto dados destacados em negrito indicam uma correlação onde o valor de  $P \leq 0,001$ .

Fonte: O autor (2020).

TABELA 6 - CORRELAÇÕES ENTRE OS ANALITOS ANTROPOMÉTRICOS, BIOQUÍMICOS E METABÓLICOS DO GRUPO DE INDIVÍDUOS NÃO DIABÉTICOS E COM SOBREPESO

	IMC	IMCz	Glicemia	HbA1c	Insulina	Pep-C	Leptina	IL-6	TNF- $\alpha$
IMC	1,00								
IMCz	0,20	1,00							
Glicemia	-0,36*	0,05	1,00						
HbA1c	0,02	0,19	-0,13	1,00					
Insulina	0,38*	0,14	0,13	-0,09	1,00				
Pep-C	0,40*	0,003	0,30*	-0,13	<b>0,76*</b>	1,00			
Leptina	<b>0,72*</b>	0,29*	-0,23	-0,04	<b>0,60*</b>	<b>0,53*</b>	1,00		
IL-6	-0,24	-0,01	0,19	-0,09	0,30*	0,06	0,30	1,00	
TNF- $\alpha$	0,35*	-0,12	-0,29*	-0,24	0,20	0,33*	0,25	-0,16	1,00

Legenda: IMC: índice de massa corpórea em kg/m<sup>2</sup>; IMCz: Escore z para o parâmetro de IMC; Glicemia: Glicemia de Jejum em mg/dL; HbA1c: Hemoglobina glicada em %; Pep-C: refere-se a peptídeo-C (ng/mL); Leptina (ng/mL); “IL-6” refere-se a Interleucina 6 (pg/mL) e “TNF- $\alpha$ ” refere-se ao Fator de Necrose Tumoral alfa. Todas as análises de correlação foram feitas segundo a estatística de correlação de Spearman. Valores com asterisco (\*) indicam que há correlação entre os analitos em questão ( $P < 0,05$ ), enquanto dados destacados em negrito indicam uma correlação onde o valor de  $P \leq 0,001$ .

Fonte: O autor (2020).

TABELA 7 - CORRELAÇÕES ENTRE OS ANALITOS ANTROPOMÉTRICOS, BIOQUÍMICOS E METABÓLICOS DO GRUPO DE PACIENTES DIABÉTICOS EUTRÓFICOS

	IMC	IMCz	Glicemia	HbA1c	Insulina	Pep-C	Leptina	IL-6	TNF- $\alpha$
IMC	1,00								
IMCz	<b>0,74*</b>	1,00							
Glicemia	0,17	0,07	1,00						
HbA1c	0,05	-0,03	0,25*	1,00					
Insulina	-0,02	-0,03	-0,05	-0,07	1,00				
Pep-C	-0,07	-0,04	-0,08	-0,18	<b>0,72*</b>	1,00			
Leptina	<b>0,34*</b>	<b>0,34*</b>	-0,05	-0,05	-0,01	0,22*	1,00		
IL-6	0,13	0,01	0,03	-0,06	<b>0,43*</b>	<b>0,45*</b>	-0,04	1,00	
TNF- $\alpha$	-0,08	-0,03	0,09	0,04	-0,23*	-0,11	-0,10	-0,03	1,00

Legenda: IMC: índice de massa corpórea em kg/m<sup>2</sup>; IMCz: Escore z para o parâmetro de IMC; Glicemia: Glicemia de Jejum em mg/dL; HbA1c: Hemoglobina glicada em %; Pep-C: refere-se a peptídeo-C (ng/mL); Leptina (ng/mL); IL-6: Interleucina 6 (pg/mL) e "TNF- $\alpha$ " refere-se ao Fator de Necrose Tumoral alfa. Todas as análises de correlação foram feitas segundo a estatística de correlação de Spearman. Valores com asterisco (\*) indicam que há correlação entre os analitos em questão ( $P < 0,05$ ), enquanto dados destacados em negrito indicam uma correlação onde o valor de  $P \leq 0,001$ .

Fonte: O autor (2020).

TABELA 8 - CORRELAÇÕES ENTRE OS ANALITOS ANTROPOMÉTRICOS, BIOQUÍMICOS E METABÓLICOS DO GRUPO DE PACIENTES DIABÉTICOS E COM SOBREPESO

	IMC	IMCz	Glicemia	HbA1c	Insulina	Pep-C	Leptina	IL-6	TNF- $\alpha$
IMC	1,00								
IMCz	0,30	1,00							
Glicemia	-0,04	-0,03	1,00						
HbA1c	0,11	-0,31	0,14	1,00					
Insulina	-0,08	0,004	-0,28	-0,06	1,00				
Pep-C	-0,25	0,16	-0,06	-0,20	<b>0,73*</b>	1,00			
Leptina	<b>0,63*</b>	0,13	-0,17	0,12	0,18	0,03	1,00		
IL-6	0,13	0,39	-0,28	-0,27	0,32	0,33	0,30	1,00	
TNF- $\alpha$	-0,10	-0,22	0,18	0,36	-0,28	-0,29	-0,14	-0,25	1,00

Legenda: IMC: índice de massa corpórea em kg/m<sup>2</sup>; IMCz: Escore z para o parâmetro de IMC; Glicemia: Glicemia de Jejum em mg/dL; HbA1c: Hemoglobina glicada em %; Pep-C: refere-se a peptídeo-C (ng/mL); Leptina (ng/mL); "IL-6" refere-se a Interleucina 6 (pg/mL) e "TNF- $\alpha$ " refere-se ao Fator de Necrose Tumoral alfa. Todas as análises de correlação foram feitas segundo a estatística de correlação de Spearman. Valores com asterisco (\*) indicam que há correlação entre os analitos em questão ( $P < 0,05$ ), enquanto dados destacados em negrito indicam uma correlação onde o valor de  $P \leq 0,001$ .

Fonte: O autor (2020).